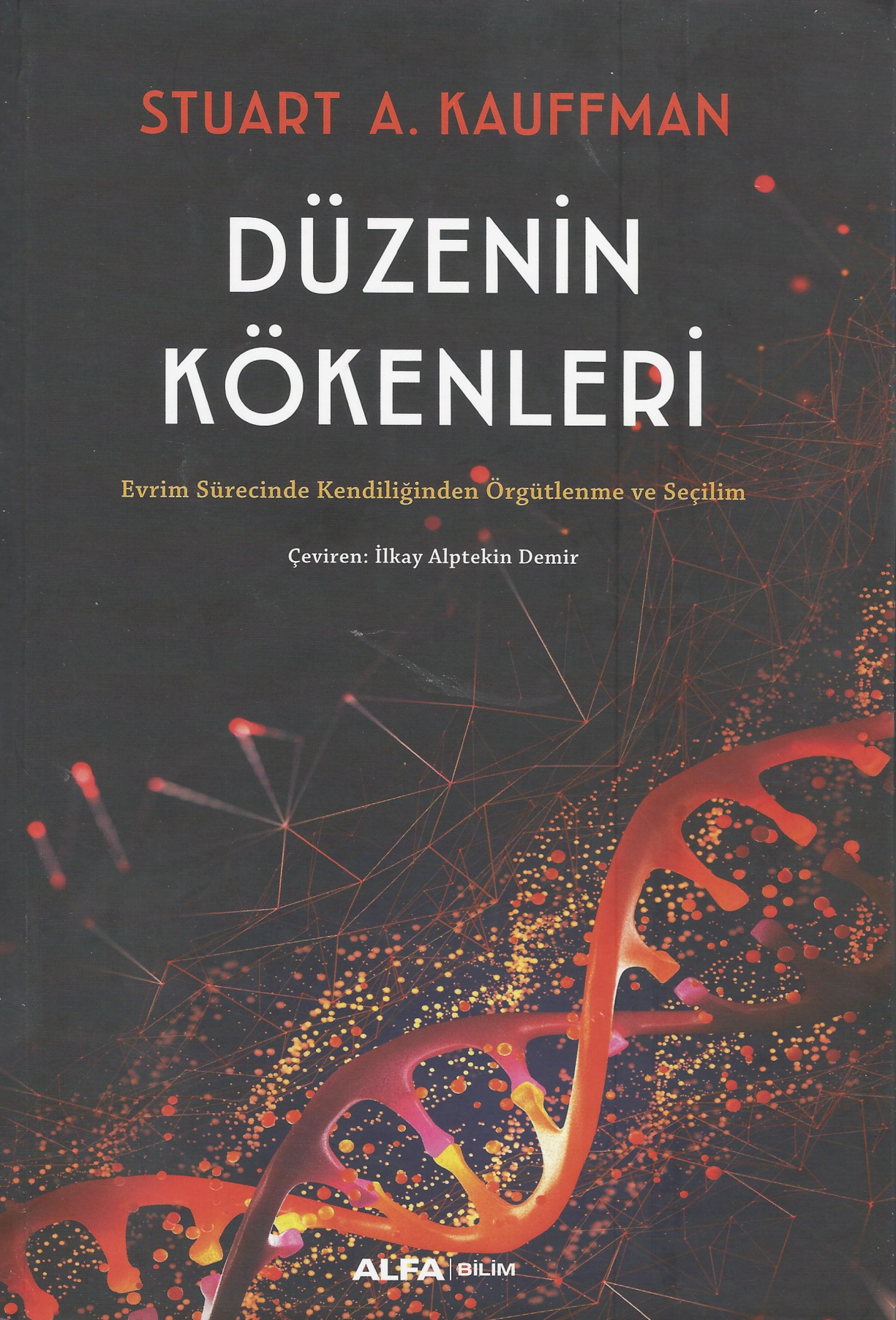
STUART A. KAUFFMAN

DÜZENİN KÖKENLERİ

Evrim Sürecinde Kendiliğinden Örgütlenme ve Seçilim

Çeviren: İlkay Alptekin Demir



ALFA | BİLİM

4373 | ALFA | BİLİM | 186

DÜZENİN KÖKENLERİ
Evrim Sürecinde Kendiliğinden Örgütlenme ve Seçilim

STUART ALAN KAUFFMAN

Amerikalı teorik biyolog ve yaşamın kökeniyle ilgilenen karmaşık sistemler araştırmacısıdır. Pek çok bilimsel makalesinin yanı sıra yazdığı popüler bilim kitaplarıyla tanınan Stuar Alan Kauffma en çok biyolojik sistemlerin ve organizmaların karmaşıklığının kendiliğinden organizasyonu üzerine çalışmalarıyla ünlenmiştir. Pennsylvania Üniversitesi Biyokimya Bölümünde emeritus profesör olan Kauffman, aralarında MacArthur Ödülü ve Wiener Madalyası da olmak üzere pek çok burs ve ödülün sahibidir.

İLKAY ALPTEKİN DEMİR

Arnavutköy Amerikan Kız Kolejindeki lise eğitiminden sonra İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde başladığı tıp eğitimini Brüksel Hür Üniversitesinde bitirdi. Mesleki, sosyal ve politik çalışmaları çerçevesinde, çoğu farklı adlarla ömrü boyunca çeviriler yaptı. Son 17 yıldır çeşitli tıp yayıncılığı şirketlerine İngilizce ve Fransızca tıbbi kitap ve makale çevirisi yapıyor. Türkçeye kazandırdığı çok sayıda kitapların arasında Alfa Bilim Dizisinden çıkan *Beynin Ötesi* (Louise Barrett), *Kaos* (James Gleick), *Ben Bir Garip Döngüyüm* (D. Hofstadter) ve *Doğamızın İyilik Melekleri* (S. Pinker) sayılabilir.

Düzenin Kökenleri: Evrim Sürecinde Kendiliğinden Örgütlenme ve Seçilim
© 2022, ALFA Basım Yayım Dağıtım San. ve Tic. Ltd. Şti.

The Origins Of Order: Self Organization And Selection In Evolution
© 1993, Oxford University Press, Inc.

Kitabın Türkçe yayın hakları Anatolialit Ajans aracılığıyla Alfa Basım Yayım Dağıtım Ltd. Şti.'ne aittir. Tanıtım amacıyla, kaynak göstermek şartıyla yapılacak kısa alıntılar dışında, yayıncının yazılı izni olmaksızın hiçbir elektronik veya mekanik araçla çoğaltılamaz. Eser sahiplerinin manevi ve mali hakları saklıdır.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni M. Faruk Bayrak
Genel Müdür Vedat Bayrak
Yayın Yönetmeni Mustafa Küpüşoğlu
Dizi Editörü Kerem Cankoçak
Çeviren İlkay Alptekin Demir
Kapak Tasarımı Adnan Elmasoğlu
Sayfa Tasarımı Gelengül Erkara

ISBN 978-625-449-673-8
ISBN 978-625-449- 674-5 (ciltli)

1. Basım: Kasım 2022

Baskı ve Cilt
Melisa Matbaacılık
Çiftehavuzlar Yolu Acar Sanayi Sitesi No: 8 Bayrampaşa-İstanbul
Tel: 0(212) 674 97 23 Faks: 0(212) 674 97 29
Sertifika no: 45099

Alfa Basım Yayım Dağıtım San. ve Tic. Ltd. Şti.
Alemdar Mahallesi Ticarethane Sokak No: 15 34110 Cağaloğlu-İstanbul
Tel: 0(212) 511 53 03 (pbx) Faks: 0(212) 519 33 00
www.alfakitap.com - info@alfakitap.com
Sertifika no: 43949

STUART A. KAUFFMAN

DÜZENİN KÖKENLERİ

Evrim Sürecinde Kendiliğinden Örgütlenme ve Seçilim

Çeviren: İlkay Alptekin Demir

ALFA

İÇİNDEKİLER

Önsöz, 9
Temalar, 11

Birinci Bölüm: Güncel Evrim Teorisinin Kavramsal Özeti 21
Yeni-Darwinci Sentezin Belirmesi 22
Çerçeveyi Genişletmek 38
Özet 51

BİRİNCİ KISIM: KAOSUN EŞİĞİNE UYARLANIM

İkinci Bölüm: Engebeli Uyumluluk Sahalarının Yapısı 59
Dizi Uzayında Uyumluluk Sahaları 64
Engebeli Uyumluluk Sahalarının Nk Modeli 68
Özet 103

Üçüncü Bölüm: Engebeli Uyumluluk Sahalarının Biyolojik Anlamı 105
Engebeli Sahaların Filogenetik Önemi 106
Engebeli Uyumluluk Sahalarında Popülasyon Akışı 140
Özet 170

Dördüncü Bölüm: Protein Evriminin Temelinde Yatan Uyarlanımsal Sahaların Yapısı 174
Bağışıklık Yanıtının Uyarlanımsal Olgunlaşma Süreci 176
Yeni Katalitik İşlevlerin Evrimi 203
Uygulamalı Moleküler Evrim: Dna, Rna ve Protein Dizi Uzaylarında Keşif Amaçlı Doğrudan Araştırmalar 221
Özet 242

Beşinci Bölüm: Karmaşık Sistemlerde Kendiliğinden Örgütlenme ve Uyarlanım 244
Dinamik Sistemler ve Çekicileri 247
Karmaşık Dinamik Sistemlerde Kendiliğinden Düzen ve Kaos 256
Dinamik Sistemlerde Uyarlanım 292
Özet 324

Altıncı Bölüm: Birlikte Evrilen Sistemlerin Dinamikleri 327
Ekosistemlerde Birlikte Evrim 333

Yapılandırılmış Ekosistemler ve Kendi Kendine Örgütlenen Kritiklik:
Kaosun Eşiğine Birlikte Evrilme 350
Birlikte Evrime İlişkin Sonuçlar 379
Özet 381

İKİNCİ KISIM: YAŞAMIN KRİSTALLEŞMESİ

Yedinci Bölüm: Yaşamın Kökeni: Yeni Bir Yaklaşım 391
Yaşamın Kökeni Sorusunun Arka Planı 392
Katalitik Polimerlerden Oluşan Otokatalitik Kümeler 405
Sonsuz Polimer Grafında Büyüme ve Termodinamik Davranış 425
Genomu Olmayan Otokatalitik Kümelerin Evrimsel Kapasiteleri 448
Deneysel Sonuçlar 458
Özet 462

Sekizinci Bölüm: Bağlantılı Metabolizmanın Kökeni 464
Bir Perkolasyon Problemi Olarak Bağlantılı Bir Metabolizmanın Kristalleşmesi 468
Yeni Deneyler 478
Özet 479

Dokuzuncu Bölüm: Hiper Döngüler ve Kodlama 481
Hiper Döngülerin Mantığı 482
Kodlamanın Başlangıcına İlişkin Bedlan Paradigması 491
Özet 494

Onuncu Bölüm: Rastgele Gramerler: İşlevsel Entegrasyon ve
Transformasyon Modelleri 496
Püskürmeler ve Otokatalitik Kümeler: Yeni Bir Dizgi Teorisine Doğru 500
Sonsuz Boole Ağları ve Rastgele Gramerler: Dizgilerin Dizgilere
Eşlenme Ailelerini İnceleyen Yaklaşımlar 507
Özet 541

ÜÇÜNCÜ KISIM: DÜZEN VE ONTOGENEZ

On Birinci Bölüm: Düzenleyici Genetik Devrelerin Mimari Yapısı ve
Bu Yapının Evrimi 553
Moleküler Evrim Saatinin ve Morfolojik Evrimin Bağımsızlığı 554
Prokaryot ve Ökaryotlardaki Genetik Düzenleyici Sistemlerin Bileşenleri 555
Rastgele Yönlü Grafları Temel Alan Bir Topluluk Teorisi 563
Özet 590

On İkinci Bölüm: Farklılaşma: Genetik Düzenleyici Ağların Dinamik Davranışları 592
Basit Genetik Devreler ve Boole İdealleştirmesi 595
Hücre Farklılaşmasının Geniş Kapsamlı Özellikleri 610
Kavram Çerçevesi: Boole Ağlarında Hücre Farklılaşması 621
Genetik Düzenleyici Sistem Topluluklarının Genel Nitelikleri 632
Ontogenez Açısından Bakıldığında 646
Kombinatoryal Epigenetik Bir Kod Olarak Hücre Tipleri 678
Özet 696

On Üçüncü Bölüm: Hücre Tipleri Açısından Seçilim 699
Çerçeve 700
Genom Ağı Uzayı 702
Deneysel Arayışlar 712
Özet 714

On Dördüncü Bölüm: Morfoloji, Eşlemeler ve Entegre Dokuların Uzaysal Düzenlenişi 717
Hücreler Arası Temel İletişim Yöntemi Olarak İndüksiyon 721
Dokularda Uzun Süreli Düzen Kanıtları: Duplikasyon, Rejenerasyon ve Pozisyonel Devamlılık 733
Kendiliğinden Uzaysal Örüntü Oluşumu: Turıng Modelleri 755
Drosophila Melanogaster'de Kompartımental ve Segmental Örüntüler 770
Erken Dönem Drosophila Embriyosunda Örüntü Oluşumu 791
Segmentasyonu Etkileyen Mutantların Düşündürdüğü Uzaysal Harmonikler: Uzunlamasına Silinmeler ve Ayna Simetrik Duplikasyonlar 800
Sinüzoidal Transkripsiyon ve Protein Örüntüleri: Yumurta Üzerinde Yüksek Harmonikleri Kapsayan Bir Çatallanma Dizisi 805
Dört Renk Tekeriyle Konum Belirleme Modeli 818
Turing ve Ötesi 840
Özet 856

Sonsöz 859
Kaynakça 863
Dizin 917

Anısı ve sevgisi yüreğimden silinmeyen
kızım
Merit Leslie Kauffman'a
ve
kardeşleri
Ethan ve Elizabeth'e

ÖNSÖZ

Bu kitap, gelişim ve evrim biyolojisindeki yeni konulara odaklanmayı hedefleyen bir çaba. Aslında Darwinciliği daha geniş bir çerçevede kapsama çabası olarak da nitelendirilebilir. Başlıca temaları kolayca ayırt edebiliriz. Basit ve karmaşık sistemlerde güçlü bir kendiliğinden örgütlenme gözlemlenebiliyor. Kendiliğinden oluşan bu düzen doğal seçilimin ve rastgele genetik sürüklenmenin hizmetine girerek iyi işlenmiş tasarımların seçilmesine ya da rastlantısal tökezlemelerle tarihsel kazalara ortam hazırlıyor. Ama kendiliğinden örgütlenmeyi evrim teorisinin dokusuna işleyen bir düşünce akımı yok. Uyarlanım [adaptasyon] süreçlerinin sistemleri kendi içkin düzenleri çerçevesinde biçimlendirmesinin ne anlama geldiğini irdeleyen herhangi bir araştırma programı da yok. Oysa görevimiz tam da bu. Hatta daha da fazlasını yapmalıyız, çünkü bazı sistemler kolayca uyum gösterirken, diğer bazıları küçük değişikliklerden o kadar olumsuz etkileniyor ki bu sistemlerde rastgele mutasyon ve seçilimle geliştirici bir uyarlanım gerçekleşemiyor. Darwin yalnızca böyle bir gelişmenin mümkün olduğunu varsaymıştı. Ve aradan yüzyılı aşkın bir süre geçtikten sonra, karmaşık sistemlerde uyarlanıma olanak veren yapısal gereksinimleri anlamış olmamız beklenirdi. Oysa bunları bilmiyoruz. Seçilimin uyarlanım sürecinden başarıyla geçen sistemler ortaya çıkmasını ne ölçüde sağlayabildiğini de anlamıyoruz. Bu kitapta işte bu geniş temalar ele alınıyor.

Bilim insanlarının yazdıkları birçok kitap gibi, bu kitabın da otobiyografik nitelikte olması kaçınılmaz. İnsanın zihnindeki gizem duyusuna tanıklık ediyor. Ünlü fizikçi Wolfgang Pauli bilimde en hoş duyguların, hiç akıldan çıkmayan, insanı derinden etkileyen bir imgeyi örneklerle desteklemek, ona bir yuva bulmak olduğunu söylemişti. Bu tuhaf duyguyu ben de paylaşıyorum. Benim durumumda bu, otuz yılı aşkın bir süre önce Dartmouth Koleji'nde öğrenciyken New Hampshire-Hanover kentinde bir kitapevinin vitrinine bakmış ve günün birinde gizemli oklarla birbirine bağlanmış noktalar dolu bir kitap yazacağımın içime doğmuş olmasıydı. Gerçekçilikten uzak yüzeyleri ve köşelerde kesişip dağılan, yayılarak silikleşip arka planda kaybolan açılarıyla, sivrilen çokgenleri ve çok yüzlüleriyle anlamların akıp durduğu kübist tablolardaki gibi, benim kitabımdaki noktalar ve oklar kendiliğinden düzene işaret edecekti. İçimde derinlerde bir yerlerde bu imge bugün de işlemeye devam ediyor. Aslında bilim insanlarının kafalarında beliren sorular, buldukları yanıtlardan daha gizemli. Neden? Neden bir başka soru değil de bu? Neden şu değil de bu arayışlar, umutlar, çaresizlikler? Serseri mayın gibi bu alacakaranlık, anlaşıl-

maz yolda ilerlemenin nedeni ne? Ve hiçbir kanıta dayanmayan bu özgüvenin kaynağında ne var? Bilmiyorum. Ama bunun nadir bir duygu olmadığını biliyorum. Bir şeylerin peşinde koşup onları açıklamaya çalışmak ne garip bir haz.

Yazılış sürecinde metnin bölümlerini okumaya zaman ayıran öğrencilerime, dostlarıma ve meslektaşlarıma teşekkür ediyorum. Özellikle, Pere Alberch, Jeanette Alexander, Philip Anderson, Vahe Bedian, Richard Burian, James Crow, Manfred Eigen, Warren Ewens, Doyne Farmer, Marjory Grene, Scott Gilbert, Brian Goodwin, John Holland, Jeremy Knowles, Thomas LaBean, David Lane, Simon Levin, David Margolin, Jay Mittenthal, John Miller, Sandy Mitchell, Harold Morowitz, Leslie Orgel, Norman Packard, Rob Page, Richard Palmer, Alan Perelson, Rudy Raff, Bob Richardson, Irwin Rose, Peter Schuster, Daniel Stein, Martin Weigert ve Edward Weinberger'ı anmak istiyorum. Yine de korkarım onların yardımları bile okurun saptayacağı birçok kusuru gidermeye yeterli olmamıştır. Oxford Üniversitesi Yayınlarındaki editörlerim Judith May ve William Curtis de bu yönde çaba harcadılar. Carole Gan ve Elizabeth Kauffman sabır ve özenle bibliyografi üzerinde çalıştılar. Jeanette Alexander şekillerin çoğunun son taslaklarını hazırladı. Son dönemde de Richard Bagley, Lloyd Clark, Brian Goodwin, Sonke Johnson, Alan Perelson ve Edward Weinberger'le sıkı bir işbirliği gerçekleştirdik. Hepsine teşekkür etmek istiyorum.

Son birkaç yıldır, Santa Fe Enstitüsüyle yakın bir işbirliği içinde çalışma fırsatı bulmak çok tatmin ediciydi. Enstitüye ve Pennsylvania Üniversitesine atıfta bulunmaktan mutluluk duyuyorum.

Yazarlar kitap yazmanın kolay olmadığını bilirler. Bu elinizdeki kitap açısından da geçerliydi. Yine de bilimsel bir kitap yazmak roman yazmaya benzeyebiliyor. Sayfaya döküldüklerinde fikirler de tıpkı karakterler gibi akla gelmedik yönlere sapıyor, öngörülmeksizin kendi tarzlarında olgunlaşıyor ve kendi mantıklarıyla yol alıyorlar. Ve işe yararlarsa soyları devam ediyor.

S.A.K.
Santa Fe, N.M.
Şubat 1993

TEMALAR

Kitabın başlığı olan *Düzenin Kökenleri: Evrim Sürecinde Kendiliğinden Örgütlenme ve Seçilim* adı yüklendiği görevi ifade ediyor: Canlılar dünyasını taçlandıran o baskın ve güzel düzenin kaynağında ne var sorusunu yanıtlamak. Böyle bir sorunun sorulabileceğini varsaydığınızda, bunun ille de yanıt bulacağınız anlamına gelmediğini bilirsiniz. Bu türden soruların sürekli yeniden sorulması gerekiyor, çünkü her kuşağın önüne kendi yaşam görüşünü düzenleyen yeni algılama yolları açılıyor.

Bir bakış açısı, Darwin'inki hepimizi cezbediyor: doğal seçilim ve ana dallarından tali cinslere ve türlere, uç sürgünlerine ve kendi yerlerini arayan meraklı insanlara doğru yayılan muazzam bir yaşam ağacı. Yaratılış bilimcilerinin bütün homurdanmalarına rağmen, sırtımızı sağlam duruşuyla Darwin'e ve evrimciliğe dayıyoruz. Peki ama bu bakış açısı doğru mu? Daha doğrusu, bu yeterli mi? Ben yeterli olmadığı kanısındayım. Bu Darwin'in hatalı olduğu anlamına gelmiyor, ama onun gerçeğin yalnızca bir bölümünü elinde tuttuğuna işaret ediyor. Çünkü çevremizde her yerde gördüğümüz düzenin kaynağı konusunda Darwin'in verdiği yanıt ağırlıklı olarak tek bir kuvvete işaret ediyor: doğal seçilim. Kanımca yetersiz olan da bu tek güç bakış açısı; çünkü basit ve karmaşık sistemlerin kendiliğinden düzen ortaya çıkarma olanağını fark etmiyor, vurgulamıyor, kapsamıyor. Oysa bu kendiliğinden düzenin varlığı hiç de bir gizem değil. Biyolojik olmayan dünya bunun örnekleriyle dolu ve canlıların elinde de buna benzer düzen kuvvetleri olduğunu kuşkuyla karşılamak mümkün değil. Gizemli olan yaşamda bu türden kendiliğinden bir düzenin kapsamı ve böyle bir kendiliğinden düzenlenmenin Darwin'in evrim mekanizmasıyla –doğal seçilimle– iç içe geçerek çevremizde gördüklerimize nasıl izin verebildiği ya da daha iyi bir ifadeyle bunları nasıl ortaya çıkarabildiği.

Biyologlar kendiliğinden düzenin belirmesini (*emergence*, ortaya çıkış), kendiliğinden örgütlenmenin gerçekleşmesini bütünüyle göz ardı etmezler. Yağ damlalarının doğal seçilimin yardımı olmaksızın suda küre şeklini aldığını ve özgül bazı fizikokimyasal nedenlerle kar tanelerinin geçici olarak altılı simetri oluşturduğunu hepimiz biliriz. Ama organizmaların akıl almaz karmaşıklığı bugün de bizi Darwin'in yaşadığı çağdaki kadar şaşkına çeviriyor. Gördüğümüz düzeni anlamlı kılmak için genellikle dikkatimizi doğal seçilime yöneltiriz, oysa bence düzenin kökenleri sorusunun yanıtı bundan daha geniş. Sezgilerimiz biyolojik evrimde rolü olabilecek bazı kendiliğinden düzen türlerine işaret ediyor ve kanımca bu kendiliğinden örgütlenmeyi bütün derinliğiyle inceleme-

miz gerekiyor. Verimli olabilecek her yöne bakmalıyız, çünkü bütün bolluğuyla kendiliğinden ortaya çıkan düzen ne olursa olsun, sonuç olarak süregiden evrimin hizmetine girecektir.

Bugünkü aşamada biyoloji bilimini bu denli olağanüstü kılan boyut, moleküler biyolojiyle hücrenin evrilme kapasitesinin derinliklerine dalma olanağı bulmamız, nihai mekanizmalarını, karmaşıklığını ve evrilme kapasitesini kavrayabilmemiz. Bununla eşzamanlı olarak da matematik, fizik, kimya ve biyoloji alanlarındaki çalışmalar kendiliğinden örgütlenme gücünün ne denli geniş bir alana yayılabileceğini ortaya koyuyor. Bu ilerlemeler yaşamın kökeni açısından anlamlı olduğu gibi, her bir organizmanın gelişim sürecinde (ontogenez) karşımıza çıkan düzenin kökeni açısından da önemli. Bu kitabın başlıca temalarından biri son zamanlarda moleküler biyoloji alanında yürütülen çalışmalarla, karmaşık sistemlerde kendiliğinden ortaya çıktığını gözlemlediğimiz bu düzeni bağlantılandırma çabası. Bu iki gelişme bir araya geldiğinde kavrayışımızı değiştirebilecek açılım fırsatları doğuyor. Hücredeki kıpır kıpır karmaşıklığın doğasında var olan düzen doğal seçilimin sonucu olmak yerine, büyük ölçüde kendiliğinden örgütlenen, kendiliğinden bir süreç olabilir.

Ama görevimiz evrimin elinin altındaki düzen kaynaklarını araştırmakla sınırlı kalmamalı. Aynı zamanda bu bilgiyi Darwin'in sunduğu temel yaklaşımlarla bütünleştirmeyi de başarmamız gerekiyor. Bazı olgusal ayrıntılarla ilgili ne gibi kuşkularımız olursa olsun, evrim sürecinde başlıca kuvvetin doğal seçilim olduğu açık. Bu nedenle, kendiliğinden örgütlenme *ve* seçilim temalarını birleştirmek için, evrim teorisini genişleterek onu daha kapsamlı bir temele oturtmalı ve bu temel üzerinde yeni bir bina inşa etmeliyiz. Bu bina en az üç katlı olmalı:

- Kendiliğinden ortaya çıkan düzen kaynaklarını, basit ve karmaşık sistemlerin doğalarında var olan ve evrime başlangıçta ve her durumda birlikte çalışması gereken düzeni sunan kendiliğinden örgütlenmiş özellikleri ayırt etmemiz gerekiyor.
- Kendiliğinden örgütlenmiş bu gibi özelliklerin doğal seçilimin etkinliğine nasıl *izin verdiğini*, onun devreye girmesini nasıl *mümkün kıldığını* ve onu nasıl *sınırlandırdığını* anlamalıyız. Organizmalara yeni bir gözle bakmalı, onları doğal seçilimin var olan düzen üzerinde çalışmasıyla *kurulan bir denge durumu*, *başarılı bir işbirliği* olarak ele almalıyız. Kısacası, seçilimin organizmalardaki düzenin tek kaynağı olmadığı olgusunu yaklaşımımıza içselleştirmeliyiz.
- Karmaşık canlı sistemlerin hangi özelliklerinin onlara uyarlanım kapasitesi *sağladığını* anlamalıyız. Darwin sadece yararlı mutasyonların birikiminin mümkün olduğunu varsayıyordu, ama bunu mümkün kılan kapasiteyi de açıklamak gerekiyor. Bazı sistemler uyarlanımda hiç başarılı olamayabiliyorlar. Nitekim, seçilim tarafından ortaya çıkarılan

organizma türlerinin başarıyla uyarlanım yapabilenler olup olmadığını da araştırmamız gerekiyor. Dolayısıyla, birlikte evrilen süreçlerde uyarlanım kapasitesi için derinlerde yatan tipik bazı zorunlu özellikler bulunup bulunmadığını, organizmada bu özelliklerin varlığının seçilimin birlikte evrilen karmaşık sistemler üzerinde çalışmasının yasa benzeri bir zorunlu sonucu olup olmadığını da kendimize sormamız gerekiyor.

Bu noktalar tartışmalı olmaktan uzak gibi görünse de, henüz elimizde bütün bunları içine alan bir teori bulunmadığı da sır değil. Fizikte dikkat çekici bazı düzen örnekleri var, ama bunlar doğal seçilimde işe yaramıyor. Biyologlar seçilimin etki alanındaki sistemlerin aslında kendi başlarına şu ya da bu ölçüde bir düzen sergileyen sistemler olması gerektiğini içten içe fark ediyorlar. D'Arcy Thompson (1942) yıllarca önce bunu bize gayet güzel dile getirmişti, ama bunun ne anlama geldiği üzerinde düşünmeye zahmet etmedik. Ne kadar garip, ama günün birinde yaşama yeni bir gözle bakmaya başlayabileceğimize işaret ettiği için bir o kadar da çekici bir durum bu.

Kitabın başlıca kısımlarında şu konular tartışılıyor.

Giriş niteliğindeki birinci bölümde, organizmalar, düzen ve evrim konularındaki güncel görüşlerimiz özetleniyor. Bu noktada, Monod'un (1971), "Evrim havada kapılan şanstır" şeklindeki düşündürücü ifadesinin bizi ikna ettiğini hatırlayalım. Ve Jacob'un (1983) evrim "deneme sınamayla birtakım eğreti mekanizmalar ortaya çıkarıyor" sözleri de bizi aynı ölçüde ikna etmişti. Bu da sonuçta organizmaları kazara ortaya çıkan şeyler gözüyle baktığımızı, evrimi de esas olarak tarihsel bir bilim olarak ele aldığımızı gösteriyor. Bu görüşe göre, organizmalardaki düzen beklenmedik yararlı kazaları ayıklayıp onları umulmadık biçimlere yönelten seçilimin bir sonucu. Bu yaklaşımda biyolojinin temel evrensel özelliklerine –genetik kod, metabolizmanın yapısı, vb– bütün organizmalarda sırf ortak bir ataları olduğu için var olan donup kalmış kazalar gözüyle bakılıyor. Bu yaklaşımın merkezinde her yerde kendiliğinden ortaya çıkan düzenin var olduğu hissine yer yok. Dolayısıyla da onu vurgulamıyor, araştırmıyor, diğer bilgilerle bütünleştirmiyor.

Kitabın ilk kısmında ikinci bölümden altıncı bölümün sonuna kadar seçilimin kendiliğinden düzen özelliği gösteren karmaşık sistemler üzerindeki etki gücü ve sınırları araştırılıyor, ilk ele alacağımız kendiliğinden örgütlenme örnekleri inceleniyor ve kendiliğinden örgütlenmeyle seçilim arasındaki evrimsel evliliğin bir yasa tarafından yönetildiği görüşü ileri sürülüyor: Seçilim düzenle kaos arasındaki sınırda ya da eşikte asılı kalan karmaşık sistemleri ortaya çıkarıyor ve destekliyor. Bu sistemler karmaşık görevler arasında eşgüdüm sağlamayı ve karmaşık bir ortamda evrilmeyi en iyi başaranlar. Sınırda asılı kalmış bu gibi sistemlerin tipik ortak özellikleri biyolojide potansiyel tarih dışı evrenseller olarak beliriyor.

Kimse Darwin'in ana fikrinden kuşku duyamaz. Kendiliğinden ortaya çıkan düzenin ne anlama geldiği üzerine kafa yoracaksak, bunu doğal seçilim çerçevesinde yapmamız gerektiği gayet açık, çünkü biyolojiyi bunsuz düşünmek mümkün değil. Dolayısıyla, seçilimin kendiliğinden düzenlenmiş niteliklere sahip sistemlerle nasıl etkileşim kurduğunu anlamamız gerekiyor. En azından, seçilimin yaşamın yapıtaşlarına özgü herhangi bir düzenin üstesinden gelecek kadar güçlü olup olmadığını araştırmalıyız. Bu böyleyse, gördüğümüz düzenin tek başına seçilimin zorunlu kıldığı özellikleri yansıttığını söyleyebiliriz. Bu nedenle, ikinci bölümden dördüncü bölümün sonuna kadar uyarlanımsal evrimin özelliklerini ele alarak, dağların yüksek doruklarının uyum başarısı tepeleri, yamaçların ve derin vadilerin de düşük uyum başarısını temsil ettiği engebeli "uyumluluk sahalarında" kuvvetli bir doğal seçilimin etkisi altındaki uyarlanımsal evrimin ayırt edici özellikleri üzerinde duracağız. Aslında seçilim kuvvetinin kritik sınırları olduğunu göreceğiz: Seçilim baskısı altındaki varlıklar giderek daha karmaşıklaştıkça, seçilimin bu sistemlerin tipik özelliklerinden kaçınabilmesi zorlaşıyor. Bunun sonucunda da bu gibi sistemlerde kendiliğinden bir düzen varsa, bu düzenin seçilim sayesinde değil, seçilime rağmen varlığını sürdürdüğü görülecek. Organizmalardaki düzenin bir bölümü seçilimin başarısını değil, başarısızlığını yansıtıyor olabilir.

İkinci bölümden dördüncü bölümün sonuna kadar esas olarak, DNA ya da protein dizilerindeki türden *dizi uzaylarındaki* uyarlanım üzerinde duruluyor ve evrim süreci, proteinlerin özgül katalitik ya da ligand bağlayıcı görevleri yerine getirme başarılarını temsil eden tepelere doğru gerçekleştirdikleri uyarlanımsal yürüyüşler olarak ele alınıyor. Öte yandan, yeni katalitik işlevleri yerine getirebilen proteinlerin evrimi de bizi soyut bir kavram olan katalitik görev uzayıyla karşılaştırıyor. Böyle bir uzay da başka şeyler yanında yaklaşık 100 milyon enzim taslağının hemen her reaksiyonu katalize edebilecek bir evrensel enzim alet kutusu olarak ele alınabileceğini düşündürüyor. Yaklaşık 100 milyon enzimden oluşan bağışıklık repertuarına bu türden evrensel kümelerin bir örneği olarak bakabiliriz. Dördüncü bölümde bunun pratik sonuçları doğrultusunda ilerleyerek, bunun yalnızca soyut bir olanak olmadığını görüyoruz. Günümüzde genetik mühendisliği teknikleri kullanılarak son derece yüksek sayıda rastgele ya da yarı rastgele DNA dizileri oluşturmak, böylece çok yüksek sayıda rastgele ya da yarı rastgele RNA dizileri ve neredeyse rastgele proteinler elde etmek artık mümkün. Böylece ilk kez dizi uzaylarında keşifler yapma olanağına kavuşuyoruz. Kanımca önümüzdeki on yıllar boyunca bu keşifler bizi "Uygulamalı Moleküler Evrim" adı verilebilecek bir sürece yöneltecek; bunun tıbbi ve endüstriyel anlamı büyük, hızla yeni ilaçların, aşıların, biyosensörlerin ve katalistlerin evrilmesi mümkün olabilecek.

Beşinci bölümde sistemlerin davranışlarını karmaşık bir ortamla uyumlu hale getirmelerine izin veren öğelerden oluşan "paralel işlemli" entegre sistemlerin inşa ilkeleri araştırılıyor. İki tema ele alınıyor: Birincisi, kendiliğin-

den devâsa bir düzenin belirmesi. İkincisi de seçilimin düzenle kaos arasındaki sınırda asılı kalmış tipik bir uyarlanım sistemini hedef aldığını ileri süren iddialı bir hipotez. Beklenmedik bir şekilde kendiliğinden ortaya çıkan düzen de şu: Birbiriyle bağlantılı öğeleri kapsayan uçsuz bucaksız ağlar geniş kapsamlı şu üç rejim çerçevesinde davranıyorlar: düzenli rejim, kaotik rejim ve düzenle kaos arasındaki sınırdaki karmaşık rejim. Düzenli rejimin kendiliğinden ortaya çıkan düzeni gelişim biyolojisinin çeşitli alanlarında gözlemlenen düzen konusunda bize çok şey söylüyor. Cüretkâr hipotezde, tek bir "oyuncunun" attığı bir uyarlanımsal adımının birlikte evrilen bağdaşlarının uyum başarısını ve uyumluluk sahalarını çarpıklaştırdığı koşullarda gerçekleşen birlikte evrim sürecinde bile, karmaşık sistemlerin yararlı mutasyonların birikimi yoluyla optimal uyarlanım yapmalarını mümkün kılan inşa koşulları açıklanıyor. Kaosun eşiğindekiler başta gelmek üzere düzenli sistemler bu koşulları karşılıyor.

Altıncı bölümde, aynı inşa koşullarının, ekosistemlerin bütünü türünden daha üst düzeylerde de yankı bulduğunu görüyoruz. Burada asıl mesele bu gibi sistemlerin başarıyla birlikte evrilecek şekilde birbirleriyle nasıl bağlantı kurduğunu ve seçilimin kendisinin de nasıl bu bağlantıların kurulmasını sağladığını anlamak. Bir kere daha, bu gibi ekosistemler geniş kapsamlı üç rejim çerçevesinde davranabiliyorlar: düzenli, karmaşık ve kaotik rejimler. Ve yine, birlikte evrilen sistemlerin kaosun eşiğine birlikte ulaşarak kapasitelerini nasıl en elverişli düzeye çıkardıklarını görüyoruz.

Kitabın ikinci ve üçüncü kısımlarında kendiliğinden düzenlenebilen önemli bazı başka örnekler tartışılıyor. Bunların her birinde kendiliğinden ortaya çıkan düzen öylesine etkileyici ki, biyolojik dünyada gözlemlediğimiz düzenin büyük bir bölümünün içkin bir düzeni yansıttığını görememek için hayli miyop olmak gerektiğini düşündürüyor.

İkinci kısımda yedinci bölümden onuncu bölümün sonuna kadar yaşamın kökenini tartışıyorum. Yaşamın nasıl başlamış olabileceğini bilmediğimizi anımsamak için bu ifadenin ötesinde söze gerek yok. Her tartışma en iyi durumda yalnızca kendi içinde bir bütün oluşturan fikirlerden ibarettir. Temel sorun şu: Üremek için küçük molekül ve enerji akışının eşgüdümünü sağlayan bir metabolizmaya sahip olan ve evrilmeye devam edebilen, kendiliğinden üreyen bir karmaşık organik moleküller sistemi elde etmek ne kadar zor bir iş? Kanımca, bütün beklentilerimizin aksine, bu sorunun yanıtı şaşırtıcı ölçüde ***kolay*** olabilir. Başka türlü ifade edersek, yaşamın kökenine, birbirinin oluşumunu katalize edebilecek, proteinler ya da katalitik RNA'lar gibi katalitik polimerleri kapsayan, belli bir karmaşıklık düzeyine ulaşmış bir karışımın beklenen ***bir ortaklaşa özelliği olarak belirişi*** şeklinde yaklaşabileceğimizi düşünüyorum. Yaşamın kökeninin muazzam ölçüde olasılık dışı bir olay olmadığına, yasa benzeri bir süreç olduğuna, karmaşık katalizör ağlarında ortaya çıkan yeni kendiliğinden örgütlenme ilkeleri tarafından yönetildiğine inanıyorum.

Bu bakış açısının birçok sonucu var. DNA ve RNA'daki kalıptan kopyalanmayla çoğalma özelliğinin (bunlar artık *bizim* yaşamımızın vazgeçilmez özellikleri olduğu halde) yaşamın kendisi açısından zorunlu olmaması da bunlar arasında yer alıyor. Temel düzen daha derinlerde yatıyor, yaşamın kökleri daha geniş bir alana yayılıyor.

Dahası, aynı kendiliğinden örgütlenme ilkelerinin proto–metabolizmanın belirişinde de geçerli olduğundan kuşkulanıyorum. Yeterince karmaşık bir organik molekül ve katalist polimerler sisteminde birbiriyle bağlantılı bir metabolik dönüşümler ağı oluşmasının kaçınılmaz olduğu kanısındayım. Bu görüş yaşamın başlangıçtan beri bir tür vazgeçilmez bir holizm özelliği taşıdığı düşüncesine gönderme yapıyor. Aynı zamanda, yaşam yeniden evrilirse hemen hemen her metabolik ağın çok benzer bir istatistiksel yapısı olacağını düşündürüyor. Bu da beni şu soruyu sormaya itiyor: Metabolizmanın bu ağ yapısı yaşamın bize özgü tarihi koşullarına bağlı tesadüfi bir sonuç değil de biyolojinin temel bazı düzenleme ilkelerini yansıtıyor olabilir mi?

Onuncu bölümde bu fikirler birlikte evrilen sistemlerde işlevsel bütünleşme ve dönüşüm sergileyen yeni bir "rastgele gramer" modelleri sınıfına genelleştiriliyor ve proto–organizmalardan oluşan prebiyotik kimyasal sistemlerden basit organizmalar arasında kendiliğinden karşılıklı yararın (mutualizm) ve karşıtlığın (antagonizma) ortaya çıkışına ve benzer özellikler gösteren ekonomik ve kültürel sistemlerde ele alınıyor. Gramer modelleri derinlemesine tarihsel özellikler gösteren biyoloji gibi bilimlerde yasanın yerini test etmeye olanak veren yeni araçlar.

Üçüncü kısımda on birinci bölümden on dördüncü bölümün sonuna kadar döllenmiş yumurtadan bir ergin canlının gelişme sürecindeki hücre farklılaşmasını ve düzen sergileyen biçimler üreten mekanizmaları kontrol altında tutan "genetik program" inceleniyor. Burada esas olarak, bireyoluş sürecinin yüksek düzeyde düzenlilik gösteren çok sayıda özelliğinin zor kazanılmış seçilim başarıları olmak yerine, büyük ölçüde bu karmaşık genetik düzenleme sistemlerinin beklenen kendiliğinden örgütlenme davranışları olabileceğini düşündürmek amaçlanıyor.

On birinci, on ikinci ve on üçüncü bölümlerde üzerinde durulan hücre farklılaşması sorunu, gelişim biyolojisinin en temel sorulardan ikisini oluşturuyor. Gelişim sırasında farklı hücre tipleri doğar ve daha önceki hücre tiplerinden *farklılaşma* yoluyla gelişen–sinir, kas, karaciğer parankima hücreleri gibi– hücre tiplerinin sayısı giderek artarak insanda birkaç yüze ulaşıyor. İnsan bedenindeki her hücrede esas olarak diğer hücrelerle aynı genetik yönergeler var. Bu yapı yaklaşık 100 bin farklı proteini kodlayan yapısal genleri kapsıyor. Hücre tipleri arasındaki farklılıkların nedeni, farklı hücre tiplerinde farklı gen alt tiplerinin "etkinleşmiş" olması. Genlerin etkinleşmesi ve baskılanması da bazı gen ürünlerinin diğer genleri açıp kapadığı ayrıntılı bir düzenleyici ağ tarafından kontrol ediliyor. Genelde gen aktivitesinin, genin kendisinden nihai

protein ürününe kadar farklı düzlemlerde kontrol altında tutulduğunu görüyoruz. Genetik sistemi tutarlı bir düzen içinde tutan da işte bu düzenleyici ağ şebekesiyle sağlanan eşgüdüm. Bu şebekede moleküler düzeyde birbirinden farklı binlerce ara bağlantı ayırt edilebiliyor. Evrim sürecinde bu şebekenin ve buna bağlı olarak ortaya çıkan gelişim programı "mantığının" farklı türde mutasyonlarla sürekli "altüst edildiğini" görüyoruz.

Kitabın on birinci bölümünden on üçüncü bölümün sonuna kadar *farklı hücre tiplerinin* varlığı, *hücre tiplerinin homeostatik dengesi*, bir organizmadaki *hücre tipi sayısı*, farklı hücre tiplerinde *gen ifadesi örüntüleri arasındaki benzerlikler*, döllenmiş yumurtanın gelişim sürecinin *dallanan hücre farklılaşması* yoluyla örgütlenmesi ve farklılaşmanın diğer birçok özelliğinin, aslında karmaşık düzenleyici ağların derinlerinde yatan kendiliğinden örgütlenme nitelikleri sonucunda ortaya çıktığını ve *seçilimin bu düzeni yok sayamayacağını* göstermeye çalışıyorum. Farklı bütün boyutlarıyla farklılaşmanın bu düzenli rejimin temelindeki karmaşık paralel işleme sistemlerinin niteliklerini yansıtıyor olabileceği üzerinde duruyorum. Dolayısıyla, organizmaların yarı evrensel nitelikteki bu özelliklerinin tek başına seçilimin bir sonucu olmayabileceğini, bu özellikler seçilimin üzerinde çalışma ayrıcalığını elde ettiği sistemlerde kendiliğinden ortaya çıkan düzenini de yansıtabileceğini savunuyorum.

On on dördüncü bölümde D'Arcy Thompson'ın izinden giderek, gelişim biyolojisinin ikinci temel sorusu olan morfoloji konusunu ele alıyorum. Organizmaların görünürdeki morfolojilerini de fizikokimyasal sistemlerin kendiliğinden düzenlenen özellikleriyle seçilimin eylemi arasındaki işbirliği olarak ele almak gerekiyor. Sudaki yağ damlacıklarının küre şeklini alma nedeni bunun en düşük enerji hali olması. Çift katlı hücre zarı, en düşük enerji hali bu olduğu için kapalı küresel yüzeyler oluşturuyor. Organizmaların uzaysal düzen özelliklerinden biri de biçimi korumak için sürekli madde ve enerji akışını gerektiren girdap benzeri *yitirgen yapılar*. Görüldüğü gibi, genomun biçim yaratma kapasitesi genomun özgül RNA ve protein molekülleri sentezinin zamandaki ve uzaydaki eşgüdümünü sağlama yetisinin ötesine geçerek, tam teçhizatlı bir gelişim mekanizması oluşturan farklı çok sayıda fizikokimyasal sürece dayanıyor. Morfoloji temel biçim yasalarıyla seçilimin failliği arasındaki bir evlilik. Bizim görevimiz de bu evliliğin yasalarını bulmak ve onu kutsamak.

Evrim ve gelişim süreçleriyle ilgili tartışmaya bile kalkışmadığım birçok temel sorun bulunduğunu söylemem gerekiyor. Evrim çalışmalarında eskiden beri üzerinde durulan filogenetik dallanma süreçlerinin analizi ve bu konuyla ilişkili evrimin hızı ve modu ve evrim süreçlerinde doğal seçilim ve sürüklenmenin ağırlıklı rollerine ilişkin tartışmalar bunların başta gelenleri. En olumlu anlamda, bu gelenek yaşamın tarihini inceliyor. Bu kitapta asla yakından tanıdığım bu geleneğe itiraz etmeyi amaçlamıyorum; amacım kendiliğinden ortaya çıkan düzenin bu yaşam öyküsüne dayanak oluşturacak bazı yeni doğrultuları incelemekle sınırlı.

Kitabımı bitirsem de bunun bitmiş bir kitap olmadığını vurgulamak istiyorum. Ele alınan konuların bir bölümü tanıdık gelecektir ve belki tamamlamış olduğu duygusuyla tartışılabilir. Ancak bir bölümü yeni düşünce ve araştırma alanları oluşturuyor. Önermeler ve sonuçlar eleştiriye açık. Ve yararlı bulunurlarsa, geliştirilmeye açık olmalarını da umuyorum.

DÜZENİN KÖKENLERİ

BİRİNCİ BÖLÜM

Güncel Evrim Teorisinin Kavramsal Özeti

Bütün bilimlerde, henüz yeterince iyi açıklanamasa da daha derin bir kavrayışa doğru bir dönüşümün zorlandığı hissini yaşatan belli anlar vardır. Biyolojide de böyle bir dönemi yaşıyor olabiliriz. Moleküler biyolojide son zamanlarda elde edilen başarılar bizi evrimin ve bireyoluşun moleküler temellerine yaklaştırıyor. Bununla birlikte, karşımıza çıkan düzen muazzam karmaşıklığıyla bizi şaşırtıyor. Organizmalara güncel yaklaşımımız bizi bu karmaşıklığa rastgele mutasyonların ve doğal seçilimin yol açtığı tarihi bir kaza, deneme sınamayla uluşmuş eğreti mekanizmaların sonucu gözüyle bakmaya itiyor.

Bu bölümde organizmalara doğal seçilimin koruması altında gerçekleşen eğreti mekanizma ve tasarımların bir karışımı gözüyle bakan güncel yaklaşımın doğuşu üzerinde duracağız. Konuya Darwin öncesi Rasyonel Morfoloji yaklaşımıyla, karşılarında değişmeyen, sabit bir türler kümesi bulunduğunu düşünen ve bunların temelindeki tarih dışı yasaları araştıran akımla girmek istiyorum. Rasyonel Morfologların görüşlerini gözden geçirmek bizi evrim teorisinin ve filogenetik dallanma yaklaşımının doğuşuna ve Darwin'in temel kavramı olan doğal seçilime götürecek. Sabit türler fikrini yıkan evrimin, aynı zamanda organik biçimin tarih dışı yasalarını araştırma dürtüsünü de silip süpürdüğünü göreceğiz. Ayrıca bu bakış bizi filogenetik dallanma kavramının "popülasyon yaklaşımının" vurgulanmasına, Rasyonel Morfologların temel aldığı bir tür Platoncu "tipoloji" yaklaşımından uzaklaşılmasına yol açtığını düşündürecek. Evrim, filogenetik dallanma ve doğal seçilim de bizi, organizmalara doğal seçilimin ve rastgele genetik sürüklenmenin doğurduğu tasarım sorunlarının yol açtığı fırsatçı pratik çözümler olarak bakan güncel yaklaşımımıza götürecek. Bu bölümün ikinci kısmında da güncel bakış açımızın bilinen ve daha az bilinen eleştirileri ele alınarak, kitabın kalan bölümünün ortamı hazırlanacak.

YENİ-DARWİNCİ SENTEZİN BELİRMESİ

Rasyonel Morfologlar ve Biçim Yasası

Darwin'in kitabının yayımlanmasıyla (1859) biyolojik bilimlerin gündemi değişti. Bu geçiş öylesine derindi ki, Darwin öncesi biyologların ciddi amaçları ortak bilimsel zihnimizde gerilere itildi. Bunun tek nedeni akıp giden zaman değildi; bunlar gözümüzde anlamını yitirmişti. Oysa Darwin öncesi biyolojinin bütünüyle anlaşılır bazı hedefleri vardı ve güncel evrim teorisinin gelişim sürecini anlamak ve onu daha geniş bir bağlamda ele almak için bu hedefleri hatırlamakta yarar var.

On sekizinci yüzyılın sonu ve on dokuzuncu yüzyılın başlarında biyoloji değişmeyen sabit türler kavramıyla yüz yüzeydi. Böyle bir varsayım temelinde kendiliğinden ortaya çıkan soruları kavramak bizim için artık zor. Organizmalar bugün düşündüğümüz gibi birbirine evrilmese, sonsuza kadar sabit olsa, bu organizmalar arasındaki belirgin ve derin benzerliklere ne anlam verirdik? Ama bu benzerliklerin Tanrı'nın işi olduğunu kabul etmek, rasyonel bir yaratıcının var olduğunu kabul etmek demekti (nitekim Newton'ın yasalarına Tanrı'nın yasalarının yeryüzündeki işaretleri gözüyle bakılıyordu). Daha sonra Darwin tarafından ortak bir kökenden evrilme kanıtı olarak bakılacak bu belirgin benzerlikler, o zamanların yaklaşımıyla altta yatan ve rasyonel bir zihnin anlayabileceği bazı basit biçim yasalarını yansıtıyor olabilirdi. Bu gibi biyologların karşılaştırmalı anatomi üzerine odaklanmaları bütünüyle akla uygun bir yaklaşımdı. Aralarındaki bütün farklılıklara rağmen (Appel 1987), Goethe, Cuvier ve Geoffroy St. Hillaire gibi Rasyonel Morfologların arayışlarına yön veren başlıca soru, altta yatan bir mantık ya da yasalar bularak, benzer organizmaları canlı biçimleri ortaya çıkaran basit bazı mekanizmalar temelinde oluşmuş varyasyonlar olarak ele almanın mümkün olup olmadığı sorusuydu.

Bu arayışın gerisinde kendi içinde tutarlı bir felsefi gelenek vardı. Webster ve Goodwin (1982) Aydınlanmada organizmalara bakış açısının temelinde, organizmaları mekanik cihazlardan ayırt etmeye çalışan Kant'ın görüşlerinin yattığını belirtiyorlar. Kant'a göre, organizmalar esas olarak kendiliğinden üreyen, dolayısıyla da kendiliğinden örgütlenen bütünlerdi. Mekanik bir cihazda parçaların yalnızca ortak bir işlevsel amaca hizmet etmek için birbirlerinin işlevlerini yerine getirmeleri için gerekli koşul olmaları anlamında birbirleri için var oldukları söylenebilirdi. Oysa organizmalarda "parçalar" hem birbirleri için vardı hem de birbirleri aracılığıyla var oluyordu. Kant'ın gözünde organizma "her şeyin hem araç hem de amaç olduğu" bir şeydi (Webster ve Goodwin 1982; bununla çelişen bir aktarım için, bkz. Lenoir 1982). Bu bakış açısı sağduyuyu yansıtan basit bir ifade gibi görünebilir, ama çağdaş biyolojide bu yaklaşımın işlevsel rolünün kaybedilmekte olduğunu göreceğiz. Hem Kantçı yaklaşımda hem de Newton'dan bu yana bilim geleneğinin derinlerinde

heterojen fenomenlerin görünürdeki çeşitliliğini, altta yatan görece az sayıda evrensel ilke temelinde açıklama ideali yatıyordu.

Karşılaştırmalı anatomi doğal olarak canlıları sınıflandıran sistematik bir taksonomiyle sonuçlanıyor. Bu doğal ilerlemenin sonuçlarından biri olan Linnaeus taksonomisi bugün de aramızda varlığını sürdürüyor. Sistematik bir taksonomide entelektüel amacın organizmaları iç içe yuvalanmış kümeler halinde sınıflandırmakla sınırlı olmadığını, aynı zamanda bütün canlılar arasındaki doğal sıralanmaları ve gruplaşmaları keşfetmenin de amaçlandığını görmek önemli. Morfolojik benzerlikler ilgili biçim yasalarının neler olabileceğinin ortaya çıkmasını sağlayacaksa, o zaman üzerinde durulan benzerlikleri, dolayısıyla da yasaları keşfedebilmek için organizmaları uygun bir sistemde bir araya getirmek belirleyici önem taşıyordu. Bu amaca ulaşabilmek için, Linnaeus taksonomisi doğal varlık çeşitlerini hiyerarşik bir örüntüde birbirine bağlayan doğal düzenin bilgisini, "Yaratılışın Planını" arıyordu. Hedefi görünürdeki çeşitliliğin ardında bir tür içkin zorunluluk, bir mantık keşfetmekti.

Rasyonel Morfologların araştırma programının bu mantık arayışı önce Cuvier ve Geoffroy, ardından da Owen tarafından temel alınan bir varsayıma, organizmaların az sayıda ilkenin bir araya getirilmesini temel alan bir kombinatoryal varyasyonla oluşturulduğunu ileri süren varsayımla sonuçlandı. Araştırmanın amacı bu ilkeleri keşfetmekti. Rasyonel Morfologların hedeflerini sonraki yazarlardan daha iyi kavrayan parlak deneyimci Hans Driesch (1892, 1894, 1908, 1914), onların amacını Darwincilerle karşılaştırırken şöyle diyordu: Onlar "biçim çeşitlerinin ayırt edici özelliklerini yalnızca tarihsel açıdan belirlenmeyen, aynı zamanda daha üst düzeyde ve daha rasyonel bir bakış açısıyla anlaşılabilecek bir sistemde yapılandırmaya çalışıyorlardı." Bu amacı, örneğin Geoffroy'un, daha sonra da Owen'ın omurgalı uzuvlarının farklı biçimleri arasındaki benzerlikleri araştırdıkları homoloji çalışmalarında gözlemliyoruz. Bütün omurgalı uzuvları, belli bir özelliğin ya da bir ya da birden çok bağlantının yok olması ya da değişmesi yoluyla birbirine dönüştürülebilen ortak bir serinin üyeleri olarak ele alınıyordu. Aynı çabayı Reichert'ın sürüngen çenesiyle memelilerdeki orta kulak arasındaki benzerliği ele alan ve belirgin işlevsel değişikliklere rağmen değişmeyen bazı ilişkilere işaret eden çalışmasında da görebiliyoruz (bkz. de Beer 1958). Organizmalar arasındaki ve organizmaların kendi içindeki benzerliklerin, farklı türlerde tekrar tekrar uygulanan görece az sayıda ortak örüntüye işaret ediyor olabileceği düşünülüyordu.

Bizim gibi Darwinci gelenekte yetişmiş biyologlara yabancı gelen biçim yasaları kavramını kristal benzetmesiyle ele aldığımızda hemen kavrayabiliyoruz. Düşünebileceğimiz, uzayda mümkün olan bütün düzenli kristal gruplarını –tetrahedron (dört yüzlü), dodekahedron (on iki yüzlü), ikosahedron (yirmi yüzlü), vb– artık iyi tanıyoruz. Kristal bilimciler altta yatan birkaç ilke arasındaki kombinasyonlarla birbirinden farklı karmaşık morfolojileri ortaya çıkarabilen biçim yasaları saptamayı başardılar. Evrimci yaklaşımın ve filogenetik dallan-

ma fikrinin gelişmesinden önce, belli bir anda sabit olan türlerle yüz yüze olan biyologların yalnızca bu türden yasalar bulmayı ummaları pekâlâ anlaşılır bir durumdu.

Bizi Rasyonel Morfologlardan çağdaş biyolojiye götüren başlıca dört kavramsal yaklaşım var. Birincisi Darwin'in teorisi. Diğer üçü de Mendel'in genetik geçişin temel yasalarını keşfetmesi, Weismann'ın her bir organizmanın geliştiği kesintisiz bir *germ plazma* kavramı ve Darwinci evrimi seçilimin tek tek genler üzerindeki etkisiyle açıklamak üzere popülasyon genetiğinin geliştirilmesi. Günümüzdeki yeni-Darwinci Sentezin yolunu açan bu başlıca yaklaşımların her birini kısaca ele alacağız.

Evrimcilik, Filogenetik Dallanma ve Darwin

Evrimci yaklaşımın gelişmesiyle birlikte filogenetik dallanma fikri de ortaya çıktı. Çok açık ve özlü bir ifade olan dallanma imgesi, organizmalar ve evrim konusundaki bütün düşüncelerimizin temelinde yatıyor. Bu fikrin nereden kaynaklandığı tartışmalı bir konu. [Antik] Yunan ve orta çağ kaynaklarından gelen ve yaşamın daha alt biçimleriyle daha üst biçimleri arasında dallanmadan bağ kuran doğrusal bir Varlık Zinciri kavramı, ardından da *Scala Naturae* (Doğa Merdiveni) kavramı var (Lovejoy 1936). Stanley'in (1979) belirttiği gibi, önde gelen evrim karşıtlarından Cuvier istemeden tek boyutlu varlık zincirindeki bağların bir bölümünü koparacaktı. Giderek daha karmaşıklaşan ama sabit türlerin oluştuğu Prekambriyen, Paleozoik, Mezozoik ve Senozoik çağlara denk düşen başlıca dört yaratılış dalgası yaşandığını düşünen Cuvier, Varlık Zinciri'nde başlıca dört dal olduğunu belirtiyordu. Darwin'den önce Leibniz, Geoffroy ve diğer bazı düşünürler de filogenetik dallanma üzerinde durmuşlardı, ama görüntünün netleşmesi Darwin'le mümkün olacaktı.

Evrim düşüncesinin serpilip gelişmesi ve Darwin'in filogenetik dallanmayı temel alan bakış açısının yerleşmesiyle, biyolojide "rastlantı ve zorunluluk" dışında, tarih dışı evrensel yasalar olabileceği fikri bütün anlamını yitirip saçmalaştı. Darwin'in yükselişiyle organizmaları tarihi koşullara bağlı olarak kazara ortaya çıkan varlıklar olarak ele almaya geçildiğini görüyoruz. Artık amacımız bir yandan evrim sürecinde dallanan yolları ve bu dallanmaların nedenlerini analiz etmek, bir yandan da evrimin uzun yürüyüşünde organizmalarda biriken mekanizmaların ayrıntılarını indirgemeci yöntemle irdelemekti.

Darwin'in doğal seçilimle evrim teorisini Malthus'un nüfusun sınırlandırılması teorisini okuduktan sonra geliştirdiği çok duyduğumuz bir hikâye. Darwin'in teorisi gibi yeni kavramsal sistemler entelektüel bir bütün olarak doğar. Bir kere yerini bulunca da sistemin mantıksal yapısı kaçınılmaz olarak kendi içinde tutarlı bir dizi soruya yol açar. Türlerin birbirine evrildiği savunulduğuna göre, bir türün üyelerinin şu ya da bu şekilde bir başka türün üyelerini ortaya çıkarması beklenecektir. Buna göre ikinci bir türün üyelerinin

birinci türden türeyen bir tür varyant olarak ele alınması gerekiyor. Bu temelde de varyantlara odaklanma ön plana geçiyor. Bu durumda türleşmede bir tür içinde yaşanan varyasyondan türler arası varyasyona, buradan da bir popülasyon içindeki varyasyondan popülasyonlar arası varyasyona dönüşmesi anlaşılır bir durum. Böylece, Mayr'in ifadesiyle (1982) Darwin'in çıkışıyla Rasyonel Morfologların tipolojik düşünce tarzından çağdaş biyolojinin popülasyon düşünce tarzına geçiliyor.

Evrim teorisi özünde filogenetik dallanma kadar doğal seçilime de dayanır. Doğal seçilim "doğanın ekonomisinde yeni boşluklar açarak" Darwin'in tür adını verdiği "belirgin özellikleri olan çeşitler[1]" doğuran kuvvettir. Birbirini izleyen, sonu gelmeyen doğal yarılmalar dallanan türlerin yaşam ağacı oluşturmasını sağlar. Böylece "değişerek türemenin" ürünü olan dallanan türleşme de sistematikçileri sınıflarını dallanma örüntüsüyle uyumlu kılmaya zorlar: Türler, cinsler, aileler, takımlar ve daha üstte yer alan diğer birimler, zaman dışı evrensel bir Yaratılış Planını yansıttıkları için değil, dallanan türleşme örüntüsünü ifade ettikleri için hiyerarşik topluluklar oluştururlar.

Dallanan türleşme kendiliğinden başka soruları doğurmakta: Kim kimden dallandı? Ortak ata olan tür hangisiydi? Belli bir tür kümesinde nasıl bir dallanma örüntüsü var? Belli bir türün tek bir atası mı var, yoksa birden çok ata popülasyondan mı evrildi? Birbiriyle ilişkili türlere ait organizmalar arasındaki benzerlikler ortak bir atadan gelmelerine bağlı akrabalık ilişkisinin bir yansıması olan evrimsel yapı benzerlikleri olan homolojileri mi yansıtıyor? Yoksa bu benzerlikler bağımsız organizma dallarının birbirine paralel ilerleyen uyarlanımsal seçilimden kaynaklanan "analojiler", yani benzeşimler mi? Bir türün fenotipik evrimi hangi hızla gerçekleşir? Dallanan evrimin hızı nedir, nasıl gerçekleşir? Çok sayıda biyolog uyumun ve türleşmenin altında yatan itici "kuvvetin" doğal seçilim olduğu fikrine kuşkuyla yaklaşsa da filogenetik dallanmayı temel alan bu gibi sorular evrim teorisinin tartışmasız özünü oluşturmaya devam ediyor.

Darwin'in düşüncesinin mantıksal açıdan gerekli olmadığı halde merak uyandırıcı çok etkili bir yanı, bir tür içinde gelişebilecek ve iki ayrı türün oluşmasını sağlayan ayırt edici niteliklere sahip çeşitlerin belirişine yol açabilecek varyasyon sayısının sınırsız olduğuna işaret etmesiydi. Seçilimin etkilediği nitelikler arasındaki bağıntıların dikkatle incelenmesine rağmen Darwin'in düşüncesinde hemen her yönde varyasyon olabileceği fikrinin ağır basması, kavramsal açıdan önemli bazı sonuçlara yol açtı. Bu, sonraki kuşaklarda hangi varyantların ortaya çıkacağına tek başına seçilim karar verebilir demekti. İşte bu da güncel düşüncemize egemen olan, biyolojik dünyada düzenin yegâne kaynağının seçilim olduğu fikrinin köklerinden birini oluşturuyor.

---

[1] Variety; biyolojide "varyete" terimi de kullanılmaktadır –çn.

Mendel'in Kalıtım Atomları

Mendel'in kalıtsal geçişi keşfetmesi bizi çağdaş yaklaşımımızın temelini oluşturan ikinci yaklaşıma götürüyor. Mendel'i ciddi bir atomcu olarak ele alın; küçük tam sayıların dikkat çekici oranlarıyla atomculuk zamanın kimyasında revaçtaydı. Kendinize değiştirilemeyen süregiden kalıtım atomları olup olmadığını sorduğunuzu hayal edin. Kimyadaki atomlar gibi, bu kalıtım atomları da birçok yeni kombinasyon oluşturabilecektir. İki ebeveyn varsa ve yavrularının çoğu zaman her iki ebeveyne de benzediği gözlemleniyorsa, onun her iki ebeveynden de kalıtım atomu aldığı düşünülecektir. Her eşeyli organizmanın iki ebeveyni, dört büyük ebeveyni ve *N*'inci kuşakta 2^n atası vardır. Eğer güncel kuşağın bir üyesine önceki bütün kuşaklardaki kalıtım atomları geçiyorsa, hemen iki durumun mümkün olduğunu görürüz. Ya her kuşakta geçmişe ait bütün atomlar birikir ve bu da ya aşırı ölçüde kalıtım atomu birikmesi anlamına gelir ya da her bir organizmaya sabit sayıda kalıtım atomunun geçtiği bir tür kalıcı hale erişilir. İkinci durumda, organizmanın genelde anne ve babasından birer doz alması ve kalıcı hali sürdürebilmek için her bir yavrusuna bu iki dozun yarısını geçirmesi gerekir. Somut durumda en basit varsayım da organizmanın her bir niteliği için biri annesinden öteki babasından olmak üzere iki atom alması, ardından da kendi yavrusuna bunlardan birini ya da ötekini geçirmesidir. Ama böyle bir varsayımın müthiş bir sonucu var: Eğer kalıtım atomları gerçekten sürekliyse ve aralarında birleşip yeniden belirebiliyorlarsa, bunların birinci ve ikinci kuşak yavrulara geçişinin izini sürmek mümkün olmalıdır ve basit bir analizle her bir etki için tam sayılı küçük oranlar hesaplanabilir. İşte böylece Mendel'in bezelyelerine geliyoruz.

Mendel'in gerçekten de bu tarzda bir akıl yürütmeye mi başvurduğu çok önemli değil (Olby 1979). Ama Fisher'ın (1930) da Mendel'e atfettiği bu zihinsel yeniden yapılandırma, Mendel'in keşfini tarihsel bağlamda ve zamanın doğal akıl yürütme tarzı temelinde anlamamızı sağlayarak, bu keşfin o dönemin fikirleriyle nasıl bir uyum içinde olduğunu anlamamızı kolaylaştırıyor. Mendel'in modern bir akademik bilim insanı olmadığı açık. Çalışmasını zamanının en iyi botanikçilerinden bir bölümüne, hatta Darwin'e göndermiş ve hemen hemen hiçbir yanıt almamıştı. Dikkat çekmek için bunun ötesinde pek az çaba harcayacaktı. [Yirminci] yüzyılın başlarında Mendel yasalarının yeniden keşfedilmesi ve bu yasalarla kromozom hareketleri arasında bağ kurulması biyolojinin folklorik hikâyelerinden biridir. İlginçtir, bu önce teorinin geliştirildiği ve işlevsel açıdan önemli bir hücre bileşeninin saptanmasında bu teorinin açıkça belirleyici rol oynadığı durumlardan birini oluşturuyor. Kromozomların kalıtsal bilgiyi taşıyor olabileceğinin fark edilmesinde Mendel'in düşüncesinin gereksinimleriyle bu hücre bileşenlerinin mayoz bölünmede gözlemlenen davranışları arasındaki paralelliklerin rolü küçüktür demek hiç de mümkün değil.

Weismann'ın Germ Plazma Doktrini: "Genetik Programa" Doğru Adımlar

Daha önce belirttiğimiz gibi, Kant ve Rasyonel Morfologların gözünde organizma, parçaları birbirleri için ve birbirleri sayesinde var olan kendiliğinden örgütlenen bir varlıktı. Yani organizmaya hem yapısal bir bütün hem de işlevsel bir bütün olarak bakılıyordu. On dokuzuncu yüzyılın başlarında bu Aydınlanma ideali, karşısına çıkan tarihsel ya da gelişimsel bir bilim fikriyle sarsılacaktı (Cassier 1950). Artık mesele hem türlerin öyküsünde hem de bireylerin öyküsünde organizmaların nasıl ortaya çıktığı sorusuydu?

On dokuzuncu yüzyılın başlarında yaşanan entelektüel geçiş süreçlerini yeniden yapılandırmaya çalışan Webster ve Goodwin (1982; o dönemin Alman biyolojisinin daha ayrıntılı bir betimlemesi için bkz. Lenoir, 1982), on sekizinci yüzyıla ait mekanik kavramların organizmaların gelişimini açıklamada fena halde yetersiz kaldığını belirtiyorlar. Bu da maddi olmayan bir denetleyici faillik fikrini akla getiriyordu. Dönemin kavram silsilesi aşağı yukarı şöyleydi: Yargı Yetisinin Eleştirisi (Kritik der Urteilskraft) adlı makalesinde Kant, biyolojik örgütlenmenin anlaşılır kılınması amaçlanıyorsa teolojik ilkeleri kullanmak gerektiği fikrini tartışmıştı. Teolojik bir nedenin var olabilmesiyle insanın planlanmış eylemi arasında benzerlikler vardı; bu durumda da etki fikri nedenin önkoşulu oluyordu. Somutlaştırılan "İdea" mekanik nedenlerden ayrı, aşkın ya da içkin başlı başına bir neden oluyordu. Goodwin ve Webster'ın belirttikleri gibi, gelişmekte olan Alman romantizminin bu yaklaşımında organizma modern biyolojide ilk kez düalist bir varlık olarak ele alınıyordu; bu, merkezi bir yönetici faillik olan İdea'ya tepki veren, onun dışa vurumu niteliğinde bir maddi varlıktı. Daha önceki görüş olan, organizmanın kendi kendini doğuran maddi bütünlüğü kayıplara karışmıştı.

Günümüzde bu düalizm ortadan kalkmadı; yalnızca aşkınlık özelliğinden arındı. Bu düalizmin Weismann'ın ebeveynlerden yavruya geçen *germ plazma* devamlılığı doktrininde cisimleştiğini görüyoruz. Weismann her yavruda germ hücrelerinin organizmanın gelişimini denetim altında tuttuklarını, ama kendilerinin bedenin ya da "somanın" bir parçası olmadıklarını ileri sürüyordu. Yazar ikna edici bir tartışmada kalıtım meselesinin ebeveyne ait yapının yavruya nasıl geçirildiği değil, büyüme ve gelişmeyle ilgili bir mesele olduğunu anlatıyordu. Yavrunun ebeveyne benzeme nedeni her ikisinin de ayırt edici nitelikte bir yapı olan germ hücresinde gerçekleşen benzer büyüme ve gelişme süreçlerinin birer sonucu olmalarıdır diyor ve germ hücresinde *germ plazma* adını verdiği, "karmaşık bir organizmaya dönüşme kuvvetine" ve "çok karmaşık bir yapıya sahip olan" özgül bir madde bulunduğunu savunuyordu (Weismann 1895, 1904). Öte yandan, Weismann bu germ hücrelerinin bireyin kendi bedeninden değil, ebeveynin germ hücrelerinden kaynaklandığını, germ hücresinin içerdiği maddenin de yaşamın başlangıcından beri ebedi bir süreklilik içinde

varlığını sürdürdüğünü söylüyordu (Weismann 1895, 1904). Dolayısıyla, organizma kendiliğinden örgütlenen bir bütün değildi; merkezi yönetici organ olan *germ plazmanın* komutası altındaydı.

Germ plazma kavramının aracılık ettiği merkezi yönetici faillik teması giderek genom tarafından kontrol edilen gelişme kavramına dönüştü. Günümüzde merkezi yönetici failliği genetik bir kalıp ya da genetik program olarak algılıyoruz. Genetik program kavramı gelişim ve evrim biyologlarının düşüncesinde derin bir rol oynamaya devam ediyor. Aşağıda bu konuya kısaca değineceğim, ama on ikinci bölümde konu ayrıntılı olarak ele alınacak.

Temel Paradigma ve Popülasyon Bakış Açısı

Aslında güncel biyoloji yaklaşımımızda Darwin, Mendel ve Weismann'ın bakış açıları bir araya geliyor. Mendelci kalıtsal geçiş yaklaşımının yeniden keşfedilmesiyle ve kromozomların Weismann'ın *germ plazma* kavramındaki aktif maddeyi oluşturan, kuşaktan kuşağa geçerek her organizmanın büyümesini yöneten önemli hücre içi yapılar olabileceği fikrinin kabul görmesiyle, merkezi kavramsal yapı oluşuyor. Bu yapı günümüz moleküler biyolojisinde doruğa çıkıyor, çünkü bu alan karşımıza yakından tanıdığımız soruları çıkarıyor. Mendel'in genlerini taşıyan karmaşık kimyasal yapılar hangileri? Genler kendi geçişlerini nasıl başarıyorlar? Bu genlerin yavruda belli nitelikler olarak ifade edilmesi nasıl gerçekleşiyor? Bütün bu soruları yanıtlama çabaları somut sonuçlar verdi; DNA'nın ve genetik kodun yapısı ve yapısal genlerin gelişen organizmada katalitik ya da yapısal rol oynayan özgül proteinler olarak ifade edilişi açıklığa kavuşturuldu ve gen ifadesi örüntülerini yöneten "sibernetik" genetik düzenleyici devrelere ilişkin kavramlar geliştirildi. Biyolojide indirgemeci programın en başarılı olduğu nokta da işte bu.

Hücre biyolojisi alanındaki bu indirgemeci yaklaşıma bir katkı da evrim teorisine popülasyon biyolojisinin dahil edilmesiyle sağlandı. Mayr (1982) günümüz biyolojisinde ulaşılan zaferin, tipoloji yaklaşımından popülasyon yaklaşımına geçişle sağlandığını söylerken haklıydı. Mayr popülasyon dinamiklerinin analizini onaylamakla kalmıyor, böylece orta çağ kafasını yansıtan anlamsız bir yaklaşım olan ve modası geçmiş bir özcülük yaklaşımına dayanan "tipler" fikrinin terk edilmesinin de yolunu açmış oluyordu. Daha önce belirtildiği gibi, popülasyon yaklaşımı, Darwinci terimlerle filogenetik dallanma analizinin temelini oluşturuyor; bu analizde türleşme, başlangıçtaki bir popülasyonda var olan çeşitlilikten ayırt edici niteliklere sahip çeşitlerin belirmesiyle açıklanıyor. Özellikle de popülasyon yaklaşımının popülasyon genetiğinin ortaya çıkışında merkezi bir rolü var.

Popülasyon genetiği yeni-Darwinci Sentezin yoluna açan başlıca yaklaşımlardan dördüncüsüdür. İlginçtir, popülasyon genetiğinin doğuşunda yirminci yüzyılın başlarında Mendel'in parça kalıtımı yasaları sayesinde Darwin'in har-

manlayıcı kalıtım kavramı nedeniyle karşı karşıya kaldığı derin bir problem olan popülasyonda çeşitlilik kaybı probleminin çözüldüğünün fark edilmesi önemli bir rol oynadı. Harmanlayıcı kalıtım yaklaşımına göre yavrularda ebeveynlerine ait niteliklerin harmanlanmış hali, örneğin sarı ve mavi gibi iki renk yerine yeşil ortaya çıkıyor, böylece başlangıçta iki renkte ifadesini bulan renk çeşitliliği yok oluyordu. Oysa Mendel'in teorisinde süregiden kalıtım atomları her kuşakta bir araya gelip yeniden karılarak, sonraki kuşaklara değişmeden geçiyor, böylece çeşitliliğin korunması mümkün oluyordu. Bu temel sonuca, Cambridge Üniversitesinden ünlü matematikçi Hardy ve Weinberg tarafından birbirlerinden bağımsız olarak ulaşılacaktı.

Hardy ve Weinberg'in vardıkları sonuç Darwin'in teorisini açıklamaya yardım etti, ama bu yeterli değildi; bilim insanlarının Darwin'in öngördüğü gibi seçilimin evrime yol açabildiğini göstermeleri gerekiyordu. İşte güncel popülasyon genetiğinin temellerinin atılmasını sağlayan da bunu gösterme doğrultusunda atılacak adımlardı. Nitekim, genç Cambridge matematikçilerinden Fisher tarafından, bir üreme popülasyonundan normal ya da yaban tipte gene göre çok hafif bir seçilim avantajı sağlayan ve üreme popülasyonundaki bireylerden yalnızca birinde ortaya çıkan tek bir mutant genin, sunduğu bu seçilim avantajı sayesinde bütün bir popülasyona yayılmasının mümkün olup olmadığı sorusu dile getirilecekti. Böyle hafif bir seçilimin daha avantajlı alelin daha az avantajlı alelin yerine geçmesine yeterli olduğu gösterilebilse, Darwin'in uzun dönemde etkili olan seçilim avantajlarının popülasyonları biçimlendirebildiği ve yeniden biçimlendirebildiği teorisi desteklenmiş olacaktı (Fisher 1930). Bunun gerçekten de popülasyon genetiğinin temel sorusu olduğu gözden kaçırılmamalı. Bir popülasyonda bir alelin diğer bir alelin yerine geçmesi, minimal mikro evrimci adım olarak ele alınıyor. Bugün elimizdeki teorik yaklaşımın temelini, işte bu değiş tokuşun gerçekleşmesini bekleyebileceğimiz koşulların genel analizi oluşturuyor. Günümüzdeki yeni-Darwinci Sentez de paleontolojik kanıtlarla ve deneysel geçiş ve gelişim genetiği çalışmalarıyla bir arada ele alınan işte bu teorik çerçeveyi kapsıyor.

Yeni-Darwinci Sentez ve Nötralistler

Fisher (1930), Haldane (1932) ve Wright'ı (1931, 1932) temel alan yeni-Darwinci Sentez (Dobzhansky 1937, 1970; Simpson 1944, 1950, 1953; Mayr 1942, 1982; Mayr ve Provine 1980; Stebbins 1950) son derece başarılı oldu (bkz. Provine 1971, 1986). Bu yaklaşım bir ya da birkaç genin hafif ölçüde avantajlı mutant alellerinin bir popülasyona hangi koşullarda yayılabildiğini anlamayı hedefliyordu. Analizde popülasyon boyutlarının etkisi, alelin sağladığı seçilim avantajı ve genin farklı alellerinin homozigot ve heterozigot olmaları durumunda görece uyum başarıları araştırılıyordu. Sentez, popülasyon genetiği kolunda birçok genin aynı kromozom üzerinde birbirine bağlı olmasının etkilerini ve

anneye ve babaya ait kromozomlar arasındaki rekombinasyonların aynı kromozom üzerindeki farklı lokuslarda yer alan avantajlı alel kombinasyonlarını bozucu etkilerini inceliyordu. Evrimde cinsiyetin ortaya çıkışını destekleyen koşullar da araştırıldı. Muazzam genişlikteki filogenetik varyasyon dağarcığının, paleografik kayıtlarda gözlemlenen evrim hızının ve tarzının, bireysel düzlemde çalışan doğal seçilimin şemsiyesi altına girerek, bir alelin yerine bir başka alelin geçişinin evrimsel zamanda açıklanmasına yardım edebileceği umuluyordu.

Geniş kapsamına ve gözle görülür başarılarına rağmen, Sentez saldırı altında kalacaktı. Kuşkusuz yeni-Darwinci yaklaşıma karşı yöneltilen en başarılı saldırı evrimci değişimin büyük bir bölümünün ya da çoğunun seçilim avantajı sonucunda gerçekleştiği görüşünü hedef alıyordu. Popülasyon genetiğinin üç öncüsünden biri olan Sewall Wright, belli bir türün ana gövdesinden yalıtılmış küçük çevresel popülasyonların evrimdeki rolünü vurguluyordu (1931, 1932). Normalde popülasyonun bütünü tarafından paylaşılan bir gen havuzunun, yalıtılmış yeterince küçük bir popülasyonlardaki örneği havuz bütününün ortalamasından çok farklı olabilirdi. Bu şekilde, popülasyonun bütününde düşük sıklıkta görülen bir gen, yalıtılmış popülasyonda şans eseri yüksek bir sıklık düzeyine ulaşabilirdi. Ve evrimsel dinamikler rastlantılara sonucunda söz konusu alelin bu genin diğer bütün alellerinin yerine geçmesine yol açabilirdi; evrim biliminde buna rastgele sürüklenme adı veriliyor. (Coğrafi yalıtılmışlık ve kurucu etkilerin oynadığı roller açısından, ayrıca bkz. Mayr 1942.)

Rastgele sürüklenmeye yüklenen role ilişkin en kuvvetli iddialar nötral teoriden gelecekti (Kimura 1983). En vurgulu ifadesinde nötral teori, geniş popülasyonlarda bile moleküler evrimin hepsinin ya da büyük çoğunluğunun seçilim açısından yansız (nötr) genetik varyantlar arasında rastgele sürüklenme sonucunda gerçekleştiğini ileri sürüyor. Bu teori evrim sürecinde bir alelin yerine bir diğerinin geçmesinde seçilim açısından farklılıkların ve şansa bağlı dalgalanmaların ne ölçüde rol oynadığını açıklama doğrultusunda muazzam bir enerji harcanmasına yol açtı. Bu kitapta nötralistlerle seçilimciler arasındaki tartışmanın ayrıntılarına girmek hedeflenmiyor. Bununla birlikte, ikinci ve üçüncü bölümlerde –aslında Wright'ın kullanıma soktuğu– uyumluluk sahalarının engebeli yapısına ilişkin materyalin bir bölümünde bu zor konular ele alınıyor.

Bir sonraki kısımda yeni-Darwinci Sentezin daha ileri eleştirileriyle bu bölümü kapatacağım. Ancak bölümün kalan kısmında Sentezle bağıntılı bazı noktalar üzerinde durmak istiyorum.

Yeni-Darwinci Sentezin Dört Kavramsal Bağıntısı

Burada tartışılacak dört bağıntıdan hiçbiri Sentezin mantıksal yapısı için zorunlu bir öğe olarak ele alınmamalı. Ama bunların hepsi yaygın görüşler ve

düşüncelerimizi etkileyen önemli bir rol oynuyorlar. Daha da önemlisi, bu yaklaşımların ilk üçü düşüncelerimizi kısıtlayarak olumsuz etkiliyor. Kuşkusuz bunların her birinde belli ölçüde doğruluk payı var ve bu da şaşırtıcı değil.

- Konumuzla bağıntılı birinci yaklaşım seçilimi organizmalardaki düzenin tek kaynağı olarak ele almaya başlamamız. Bunu söylerken ortak bakış açımızı biraz abartmış olabilirim, ama abartmanın amacı konuya açıklık kazandırmak.
- İkincisi, organizmanın gelişimini "genetik bir program" tarafından kontrol edilen bir süreç olarak ele almaya başladık. Açıklayacağım gibi, genetik program kavramını günümüzdeki algoritma dizileriyle özdeşleştirme hatasına kapılıyoruz. Oysa genetik programı daha iyi yansıtacak bir imgeye –örneğin paralel dağılımlı düzenleyici ağlar imgesine– başvurmak bizi daha yararlı bir teoriye götürebilir.
- Üçüncü bağıntı, organizmaları evrim sürecinde deneme sınamayla bir araya gelmiş eğreti mekanizmalar olarak ele almaya belki de abartılı bir eğilim göstermemiz.
- Dördüncü bağıntı evrim programında yararlı başlıca araştırma paradigmalarından biri olmaya devam ediyor. Bu, evrim sürecinde gelişimin karşı karşıya kaldığı kısıtlamalar meselesi. Burada bu konuya kısaca gireceğiz ve morfogenez konusunu ele alacağımız on dördüncü bölümde konuyu ayrıntılı olarak inceleyeceğiz.

Seçilimin Tek Düzen Kaynağı Olması. Darwin'den beri seçilimi organizmalarda her şeyin üzerindeki, hatta yegâne düzen kaynağı olarak görmeye başladık. Amaçsızca ortaya çıkan rastgele mutasyonlar üzerinde çalışan doğal seçilimi, düzeni sürdüren ve kaosu unutulmaya terk eden elek olarak nitelendiriyoruz. Bu cümlede dünyaya bakışımız abartılmıyor, tersine onun özü dile getiriliyor. Darwin'den türetilerek zihinlerimizin derinlerine bu denli işlemiş başka hiçbir fikir yok: elekten geçirilerek seçilime tabi olan sayısız mutasyon. "Yaratılış Bilimcilerinin" isyan ettiği, birçok kişinin tartışma ihtiyacı duyduğu nokta bu, ama bu meselenin özü de bu.

Seçilimin bu denli temel bir inanışa dönüşmesinin nasıl gerçekleştiği ve kökeninde ne olduğu hayli ilginç bir konu. Organizmaların Tanrı failliğiyle yapılandırıldığını varsayan Doğa Teolojisi geleneği Darwin'in kendisinin de miras aldığı bir yaklaşım. Bu gelenekte organizmaların tasarımları, çevreleriyle yakın ilişkileri ve niteliklerinin çevreyle uyumlu olması, bunların hepsi yüksek bir amacın ve zekanın kanıtı olarak ele alınıyor. Bu gelenek, organizmayı kendiliğinden örgütlenen bir bütün olarak ele alan önceki Kantçı yaklaşımla ilgilenmez; zaten Kant'ın görüşü doğru olsa bile organizmanın çevreyle uyumunu açıklamada çok yetersiz kalacaktır. Sonuçları teolojik yaklaşıma kuvvetle ters

düştüğü halde, Darwin'in doğal seçilim fikri pekâlâ Tanrı'yı yaratıcı faillik tahtından indirip onun yerine geçebilirdi. Kavramsal çerçevenin hazır olduğunu görüyoruz; tek gereken bir tür yukarıdan devrim, hükümdarın alaşağı edilmesi. Böylece seçilim kaotik varyasyondan düzen yaratıcı faillik olarak kolayca kendine yer bulabiliyor. (İktidar değişiklikleri mizah hissine sahip muhalifler olmaksızın gerçekleşemez. Seçilimi düzenin yaratıcısı kılmanın çelikten elma ağacı üretmeye benzediği dile getiriliyor; bu hiç de yabana atılamaz.)

Seçilimi yegâne düzen kaynağı olarak ele alıyorsak, bunun nedeni seçilim olmasa kaostan başka bir şey olamayacağını varsaymamız. Bu temel Darwinci fikre böyle sımsıkı bağlı kalmaya devam etmemizin iki dayanağı olabilir. Birincisi, daha önce belirttiğimiz gibi, başlangıçta Darwin ve birçok biyolog tarafından benimsenen ve artık bütün biyologlarca yanlış olduğu bilinen, çeşitlenmenin her yönde mümkün olduğuna ilişkin idealleştirilmiş görüş, aslında vazgeçilmesi pek kolay olmayan, yararlı bir basitleştirme. Bazı kısıtlamalar olsa bile, varyasyon olanakları dokusundaki açık kapılar öylesine zengin ki, bu konu üzerinde düşünmek için idealleştirmeden yola çıkmak makul bir adım gibi görünmeye devam ediyor. Kaldı ki, varyasyonların çoğu işlev kaybına yol açtığı için, işlevin devam etmesini sağlayan bazı seçici işlemlerin öngörülmesi gerekiyor. Biyologlara eskiden beri çekici gelen bu fikirler yanında, Darwinci bakış açısına inancımızın daha derinlerde yatan ikinci bir dayanak var: istatistiksel mekanik bilimindeki gelişmelerle varılan ve çaba harcanmaksızın sistemlerdeki içsel düzensizliğin daima arttığını belirten entropi ve termodinamiğin ikinci yasasını temel alan güncel sezgilerimiz. İkinci yasaya dayanan sezgilerin artık daha derin bir dayanağa dönüştüğü kanısındayım. Sistemler kendi başlarına bırakıldıklarında özünde düzensizdir ve herhangi bir yapıya sahip olamaz. Herhangi bir düzen sağlansa bile düzenleyici çabaların durması halinde yeniden düzensizliğe geçilecektir. Dolayısıyla, düzenin sürdürülebilmesi için seçici "çaba" zorunludur.

Monod'nun (1971) kitabında biyoloji dünyasında düzeni sürdürmede seçilimin oynadığı bu rol kabul ediliyor, ama evrimsel serbestlik olanakları da araştırılıyor. Örneğin, Monod allosterik enzimlerdeki metabolik düzenlemenin, düzenleyici molekülün enzim aktivesini sağlayan bölgenin dışında bir bölgeye bağlanması yoluyla gerçekleşen değişiklikler sayesinde mümkün olduğuna işaret ediyor. Bu durumda, düzenleyici molekülün kimyasal açıdan söz konusu enzimin işlediği substratlara ya da ortaya çıkmasını sağladığı ürünlere benzemesi hiç de gerekmiyor. Bu serbestliğin seçilimin rasyonel metabolik devreler oluşturma kapasitesinde ifadesini bulduğunu görüyoruz; böylece nihai ürünün düzeyi fazla artınca, bu ürün kendi üretim sürecinde izlenen yoldaki ilk adıma geri bildirimde bulunarak süreçte etkili olan ilk enzimi baskılayabiliyor. Bu da gelişigüzelliğe kapı açıyor, kısıtlama, seçilim ve tasarım olmaksızın çeşitlenmeye olanak veren bir serbestlik sağlıyor.

Aynı serbestlikle genetik düzenleme düzeyinde de karşılaşıyoruz. Bunun

bir örneği *E. coli* bakterisindeki ünlü laktoz operonu. Laktoz metabolizmasında rolü olan proteinleri kodlayan mesajcı RNA sentezinin kontrolüne aracılık eden mekanizma, bir represör (baskılayıcı) proteinin DNA'nın transkripsiyonu bloke eden operatör (çalıştırıcı) bölgesine bağlanması yoluyla etkili oluyor. Bu baskılayıcı proteinin çalıştırıcı bölgeden ayrılması da baskılayıcıya bir laktoz türevi olan allolaktozun bağlanmasıyla mümkün oluyor. Baskılayıcı proteine bağlanan molekülün allolaktoz olması kimyasal bir zorunluluk değil. Genetik geri bildirim döngüsünün hücredeki başka herhangi bir metabolit tarafından denetim altında tutulması mümkün. Be nedenle, Monod düzenleyici devrenin kimyasal açıdan gelişigüzel bir yapı olduğunu ileri sürüyor. Genetik devrenin mantığı da kısıtlanmıyor. Laktoz operonu, sürekli üretilen bir baskılayıcı protein aracılığıyla laktozu metabolize eden genlerin transkripsiyonunun baskı altında tutulması sayesinde çalışıyor. Ortamda allolaktoz varsa, o zaman bu baskılama ortadan kalkıyor (derepresyon) ve transkripsiyon yeniden etkinleşiyor. Ama "mantıksal davranışları" farklı olan genetik düzenleyici devreler de olabiliyor. Bazı genler normalde "inaktif" ama ortamda özgül bir "indükleyici" varsa etkinleşiyor, yani pozitif doğrultuda düzenleniyor. Bir kez daha, düzenlenen bu genlerin ürünleri aracılığıyla etkileyeceği kimyasallar ile bu genleri indükleyen moleküller arasında herhangi bir kimyasal benzerlik olması gerekmiyor.

Gelişigüzel genetik devreler yapılandırmaya olanak veren bir kimyasal özgürlük alanı ve evrimsel özgürlük ifadelerinden yalnızca biri. Ve bu özgürlükle yararlı genetik devreler yapılandırılabilmesi seçilim sayesinde mümkün oluyor.

"Genetik Program": Sıralı Turing Makinesi mi Yoksa Paralel İşlemli Bir Ağ mı? Operonun keşfi biyolojiye sibernetik terimlerinin girmesini kolaylaştırdı; nitekim ontogenezin genetik bir program temelinde gerçekleştiği yaklaşımına, günümüzde birbirlerini açıp kapatan genler imgesi eklendi. Boole'un mantıksal ikili cebir yasalarını geliştirmesinden bu yana bütün mantığı, "Değil," "Ya da" ve "Eğer" başta gelmek üzere az sayıda Boole fonksiyonuyla türetmenin mümkün olduğu ortaya çıktı. "Değil," "Ya da" ve "Eğer"in ne denli yeterli olduğunu ortaya koyan belirleyici önemde bir gelişme de Turing'in evrensel hesaplama sistemlerini keşfetmesiyle ortaya çıktı. Bu gibi sistemlerle algoritmik açıdan ifade edilebilen bütün hesap işlemleri gerçekleştirilebiliyor. Bu evrensel hesap işlemi kapasitesi, esas olarak iyi belirlenmiş her algoritmayı işleyebilen genel amaçlı bilgisayarların mantıksal temelini oluşturuyor. Görüldüğü gibi, metabolik yollardaki düzenleyici ilişkilerin ve genlerin kendi aralarındaki denetleyici etkileşimlerin kimyasal açıdan gelişigüzel ve amaçsız olabileceğinin görülmesi, organizma içindeki sibernetik sistemin, yani organizmanın genetik programının esas olarak herhangi bir algoritmayı işleyecek, herhangi bir yönde davranacak şekilde yeniden düzenlenebileceği sonucuna varılmasını sağladı.

Evrensel hesaplama kapasitesinden itibaren her bir organizmanın ontogenezinin temelinde bir genetik program bulunduğuna ilişkin çağdaş yaklaşımı-

mızı kaybetmeye başladık. Artık genom kimyasal öğelerin, RNA'nın ve proteinlerin yapısını ve bu bileşenler arasındaki düzenleyici etkileşimleri belirleyen bir tür bilgisayar olarak ele alınıyor. Gelişme sürecinde genetik programın da tanıdık bilgisayar programları gibi tutarlı bir şekilde açıldığı düşünülüyor (örn. bkz. Apter 1966). Bunun bizi, entelektüel açıdan merkezi bir yönetici faillik tarafından denetlenen bir gelişme fikrine geri götüren bir çizgi olduğu açık.

Evrensel bilgisayarlardaki programların iki özelliği organizmalara yaklaşımımıza büyük bir isabetle uyuyor. Birincisi, yeniden programlama bilgisayarın gelişigüzel herhangi bir algoritmayı işlemesine olanak veriyor. Bu da bizi, genomun uygun şekilde yeniden programlanması yoluyla gelişigüzel bir organizma çeşitliliğine ulaşmanın esas olarak mümkün olduğunu düşünmeye sevk ediyor. İkincisi, programların çoğunun yapısı, talimatlardaki ufak tefek değişiklikler karşısında fena halde kırılgan. Bu da organizmaların kesinlik gerektirdiği ve kaotik bozulmadan kaçınmak için seçilimle desteklenmeleri gerektiği varsayımımızı kuvvetlendiriyor. Oysa bunun aşırı bir ifade olduğunu biliyoruz; organizmalar önemli boyutlarda çeşitlenmeye uğruyorlar ve işlevsel olmaya devam ediyorlar. Bu durumda genetik programların bir şekilde hem geniş çapta varyasyona açık olması hem de çok sayıda küçük değişiklik karşısında felaket boyutlarında bir başarısızlığa uğramamak için tamponlanmaları gerekiyor. Daha sonra göreceğimiz gibi görünürdeki bu paradoksun çözümü belki de eğer "genetik program" teriminin işaret ettiği bir şey varsa, bunun kendiliğinden örgütlenen ve tamponlu davranış gösterebilen paralel işlemci bir genetik düzenleyici ağ olduğunu görmekten geçiyor.

Organizmaların Tarihi Koşulların "Kilitlediği" Yapılar Olarak Ele Alınması: Rube Goldbergs. Organizmalara tarihsel kaza gözüyle bakmaya başlamamız kazara ortaya çıkmadı. Bu fikrin tek kaynağı da son zamanlarda geliştirilen Nötral teori değil; bu yaklaşımın derinlerinde mutasyonların son derece kör ve amaçsız süreçler olması, geleceğe yönelik yararlılık açısından gelişigüzel rastgelelikleri yatıyor.

Güncel teori protein yapısından beden uzantılarına kadar herhangi bir fenotipe iki açıdan bakmamıza olanak veriyor. Seçilim kavramını tasarımla ilgili bazı niteliklerle ilişkilendiriyoruz: Kanatlar aerodinamik ölçütlere uygun olmalıdır, bacaklar kaldıraç yasasının gereksinimleriyle baş etmelidir, vb. Ama çok geniş bir çerçevede filogenetik dallanma sürecini çoğu zararlı olan sayısız mutasyon üzerinde doğal seçilimin ya da sürüklenmenin çalışması olarak yorumluyoruz ve filogenetik soyağacında şu ya da bu ölçüde başarılı sonuçların nadiren biriktiğini düşünüyoruz. Dolayısıyla evrime de zorlukla erişilebilen yeni kazanımları yeni kullanımlar için kalıba sokan bir fırsatçı gibi bakıyoruz. Bu durumda evrim sürecinin sonuçları tarihsel koşullara bağlı, çok uzun zaman dilimleri boyunca süren deneme sınamalarla birikmiş rastlantısal başarılar oluyor.

Organizmaların bu eşgüdümlü, amaçsız ve plansız karakteri İkinci Dünya Savaşı sonrasında müthiş karikatürler yaratan mizahçı Rube Goldberg tarafından çok güzel fark edilmişti. Bir zilin çalınmasını sağlayan bir mekanizma tasarımını ele alalım: Koltuğunda oturan baba fincanındaki çayın yere dökülmesine fırsat verir ve yerinden fırlayan kedi bu sıvı birikintisi içinden geçerken ıslanan patileriyle stratejik bir noktaya yerleştirilmiş pilin ucunun nemlenip geçirgen hale gelmesini sağlar. Böylece elektrik devresi tamamlanır ve küçük bir motor çalışmaya başlar, motor bir manivelayı harekete geçirerek bir ipin çekilmesini sağlar, ipin çekilmesiyle kitap rafına sıkıştırılmış bir sarkaç serbest kalarak yandaki masa lambasına asılmış çana çarpar. Goldberg'ın üslubundaki hoşluk bir yana, aslında betimlediği plansız programsız mekanizma temel bir ilkeyi örnekliyor. Bileşenler bir araya getirilip sistem çalıştığında, artık bu sistem entegre bir bütündür. Herhangi bir bileşen çıkarılırsa ya da önemli ölçüde değiştirilirse mekanizma başarısız olabilir. Yani, çözümler bir kere bulunduğunda şu ya da bu ölçüde kilitlenirler.

Çağdaş biyolojide bu ima edilen bir tema değil, tersine süreç apaçık böyle ele alınıyor. Genetik kodun kökenine ilişkin yaygın güncel görüşte şu anda kullanılmakta olan belli bir kod ve onun ufak tefek değişiklikler içeren varyantları kimyasal çekimler nedeniyle beklenen bir sonuç olarak ele alınmıyor, onlara "donmuş kazalar" gözüyle bakılıyor (Crick 1968). Farklı kodlarımız olabilirdi, ama kodumuz bir kere oluştuktan sonra, tek bir kodonun değiştirilmesi bile o kadar çok proteinde değişikliğe yol açacaktı ki sonuç ölümcül olabilirdi. Metabolitlerdeki ve aminoasitlerdeki kiralite [sol/sağ-ellilik] için de benzer savlar ileri sürülüyor. Evrim sürecinde tarihsel bir kaza olarak sağ ya da sol doğrultudaki simetriyi bozan seçimler bir kere gerçekleştiğinde olduğu yerde donuyor. Evrim sürecinde sürüngenlerin çene kemiklerinin memelilerde orta kulak kemiklerine dönüşmesi, güçlükle kazanılmış başarıların zaman içinde biçimlenmesi temasının ünlü örneklerinden birini oluşturuyor. Evrim tarihindeki donmuş kazalara duyarlılığımız, biyolojiye esas olarak tarihsel bir disiplin olarak bakma eğilimimizde de ifadesini buluyor.

Kuşkusuz tarihsel koşullara bağlılığın farkında olmamız iyi bir şey. Üzerinde durmamız gereken nokta, bu gibi tarihsel süreçlerde istatistiksel bir sıralama olup olmadığı. Uzak bir benzeştirmeyle konuya açıklık getirilebilir. Aynı yuvarlak dorukları olan bir tepeler kümesinin yağmura maruz kaldığını düşünün. Tepelerin her birinde kendine özgü bir takım derecik örüntüleri oluşacak, bunlar dallanarak birleşip tepenin aldığı suyu akıtacaktır. Sonunda, kayaların yerleşimi, rüzgârın yönü gibi koşullara bağlı olarak her bir tepenin kendine özgü dallanma örüntüsü ortaya çıkacaktır. Her tepede derecik örüntülerinin evrilme öyküsü o tepeye özgü olacaktır. Ama yukarıdan bakıldığında dallanma örüntülerinin istatistiksel özellikleri birbirine çok benzer görünebilir. Dolayısıyla, tek bir tepedeki dallanma örüntüsünün olmasa bile, bu gibi dallanma örüntülerinin istatistiksel niteliklerini açıklayan bir teori geliştirebiliriz.

Evrim biyologları bu gibi benzeşimlerin kullanılabileceğinin farkındalar ve filogenetik dallanma (Gould, Gilinsky ve German 1987), ekosistem kararlılığı (May 1973) gibi birçok alanda böyle çok sayıda istatistiksel teori geliştirdiler.

Darwinci-Mendelci Gelenekte Evrimsel Kısıtlamalar. Biyologlar evrimin bazı kısıtlamaları olduğunun hep farkındaydılar (Bateson 1894; J. M. Smith, Burian vd. 1985) ve varyasyonun her yönde gerçekleşebileceği fikri çok eleştirilen bir yaklaşım oldu. Gerçi Darwin de organizmadaki bazı içsel bağıntıları ele almış ve bir niteliğin seçilmesinin kendisiyle bağıntılı başka bazı nitelikleri de beraberinde getireceğini dile getirmişti, ama esas olarak varyasyon kapasitesinin her yönde ilerleyebileceğini vurgulamıştı ve on dokuzuncu yüzyılın sonlarında ve yirminci yüzyılın başlarında biyolojide harcanan çabaların çoğu bu iddiayı çürütmekle ilgiliydi dersek durumu abartmış olmayız. Eğer evrim popülasyonlar içindeki varyasyonu popülasyonlar arası bir varyasyona dönüştüren filogenetik bir dallanmaysa, o zaman herhangi bir popülasyondaki çeşitlenmeye olanak veren örüntülerin derinlemesine bir analiziyle evrimin önündeki yolların ortaya çıkarılabileceği açık. Varyasyona olanak veren bu örüntülerin karşı karşıya kaldığı kısıtlamalar, filogenetik dallanmanın karşı karşıya kalacağı kısıtlamalardır.

Evrimde kısıtlamalar olup olmadığını analiz ederken meselenin ne olduğu iyi açıklanmalıdır. Süreç belli bir türde ya da bir türün belli bir üyesinde özgül bir noktada başladığına göre, burada sorduğumuz soru komşu biçimler ya da organizmalar yaratma açısından sınırlandırmalar olup olmayacağı. Bir başka ifadeyle, bizim geleneğimizde kısıtlama esas olarak komşu biçimler arasındaki geçişlerle ilgili yerel bir kısıtlamadır.

Yerel kısıtlamalar açısından filogenetik analizin zengin ve başarılı bir tarihi var. Başlıca başarılı izleklerden ikisi heterokronik ve allometrik yaklaşımlardır.

Heterokronik çalışmalara göre organizmada özgül gelişim süreçlerinin başlangıç tarihlerindeki değişiklikler bu süreçlerin ilerleme hızlarını değiştiriyor; süreçlerin sonlanma tarihlerindeki değişiklikler de sonunda ortaya çıkan organizmayı değiştirebiliyor. Örneğin bir türde beden uzuvların gelişimi komşu türlerden daha erken başlıyor ve daha uzun süre devam ediyorsa, o türde bu uzantıların daha uzun olması bekleniyor. Büyüme ve farklılaşmadaki bu gibi değişikliklerin bir organizmanın biçiminde yakın komşularına göre farklılık oluşturma yollarından biri olduğu açık. Daha çarpıcı değişikliklere de ulaşılabiliyor; örneğin erişkin biçimden farklı bir yavru biçim cinsel olgunluğa ulaşabiliyor. Ünlü örneklerden biri olan kaplan semenderi (aksolotl) metamorfoza uğramaksızın cinsel olgunluğa erişebiliyor.

Yakın zamanlarda bu gelenekten, iki yaşamlı birkaç semender (newt) çeşidinde parmak kayıplarındaki varyasyonları araştıran Alberch ve çalışma arkadaşları (Alberch 1980, 1981, 1982; Alberch ve Alberch 1981; Alberch ve Gale

1983; Alberch, Gould, vd. 1979), türler arası farklılıkları karşılaştırırken, uzuvların gelişim süreci yavaşladığında türe özgü sırayla parmak kaybında türler arasında gözlemlenen varyasyonu incelediler. Varyasyon örüntüleri birbirine hayli benzerdi ve evrimin içsel varyasyon örüntülerini kullandığını ve komşu türlerden parmak dönüşümünde bunu gelişim hızlarıyla oynayarak gerçekleştirdiğini gösteriyordu.

Thompson'un (1942) koordinat dönüşüm analizlerinde bir biçimi komşu biçimler ailesiyle ilişkilendiren çalışmalarda ele aldığı, Huxley'in (1932) adını koyarak ayrıntılı olarak incelediği allometrik dönüşümler de heterokroni analiziyle aynın geleneğin bir parçası. İlginçtir, allometrik örüntü analizlerinde bir kez daha, ama bu kez örtük bir şekilde "değişiklik yoksa seçilim de gerekmez, bu durum basit kalıtımın yansımasıdır" şeklinde özetleyebileceğimiz Darwinci fikirle karşılaşıyoruz. Vücut ağırlığı ve boynuz genişliği gibi iki nitelik açısından birbiriyle bağıntılı büyüklük farklılıkları gösteren bir dizi türü ele alalım. Boynuz genişliğindeki artış hızını vücut ağırlığındaki değişiklikle ilişkilendiren tek bir allomorfik dönüşüm analiziyle, bütün bir türü kapsayan bir eğri oluştuğunu ama eğrinin çevresinde belli ölçüde bir dağınık bir dağılım olduğunu görebiliriz. Bu durumda söz konusu analiz genellikle allomorfik dönüşümün içsel kısıtlamaları yansıttığı, buna karşılık eğriden sapmaların seçilimi yansıttığı şeklinde yorumlanacaktır. O halde, bu yorum kısıtlamanın kendisini güvence altına almak için seçilime gerek olmadığını varsaymaktadır. Darwin'in umduğu gibi, kısıtlama bir tür eylemsizlikle (*inertia*) varlığını sürdürmektedir.

Yapısalcı Paradigmanın Sunduğu İpuçları

Tartıştığımız bu konuda, komşu organizmaların örüntü analizlerinde organizmanın bir gelişim algoritmasıyla üretildiği fikri temel alınabilir. Bu durumda amacımız üretici algoritmanın –daha doğrusu, gelişim mekanizmasının– ne olduğunu, buna bağlı olarak da gerçekten komşu nitelikteki organizmaların hangileri olduğunu araştırmak olacaktır. Çam kozalaklarında ve ayçiçeklerindeki yaprak diziliş sistemini (filotaksi) ele alalım. Bilindiği gibi, kozalak pulları biri saat yönünde, diğeri saate karşı yönde olmak üzere merkezden çevreye yayılan çift sarmal tarzda gelişir. Şaşırtıcı olan, bir yöndeki sarmal sayısının diğer yöndeki sarmal sayısıyla ilişkisinin Fibbonacci dizisindeki komşu sayılara (1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34...) uygun olması.

Bu çift sarmal örüntüyü açıklayan birtakım modeller önerildi; bunlardan biri olan G. J. Mitcheson'ın modeli (1977) ilginç. Mitcheson koni tarzındaki sürgendoku (meristem) üzerinde pul taslaklarının sıkıca birbiri üstüne binmesinin, gözlemlenen diziliş sistemini ortaya çıkarmaya yeterli olabileceğini ileri sürüyor. Burada mesele bu modelin yeterli olup olmadığı değil, ama örneğini sunduğu analiz tarzı. Birincisi, elimizde belli bir gelişim mekanizması olduğunda, belli bir biçimi üreten bir algoritma elde ediyoruz ve modeldeki para-

metrelerde değişiklik yaparak komşu biçimleri hesaplayıp öngörmeye elveren bir yol da buluyoruz. Dolayısıyla, gelişim mekanizması üreteceği bir biçimler ailesini öngörüyor. İkincisi, biraz önce sözü edilen, komşu biçimler arasında kesintisiz bir derecelenme gözlemlenen heterokroni ve allomorfik dönüşüm olgularından farklı olarak, burada gerçek komşu yapılar Fibbonacci dizisindeki komşu çiftler: bunların sayısı ya 8'e 13 ya da 13'e 21. Dolayısıyla, evrim sürecinde gerçek komşu biçimler, altta yatan gelişim mekanizmaları tarafından üretilen biçim ailelerindeki komşu biçimlere dönüşümleri yansıtıyor.

Goodwin ve Trainor (1983) gelişim mekanizmalarını ve bunlar tarafından üretilen biçim ailelerini araştıran analiz yönteminin yapısalcı bir örüntü arama yaklaşımı olduğunun altını çiziyorlar. Darwin Öncesi Rasyonel Morfologlarda gördüğümüz gibi, burada da farklı morfolojilerden oluşan bir aileyi birbirine dönüşebilen bir dizinin üyeleri olarak birbiriyle ilişkilendiren temel bir algoritma ya da biçim yasası bulmaya çalışılıyor. Bu yaklaşıma göre, organizma her yönde eşit ölçüde çeşitlenemez; altta yatan gelişim algoritmasının zorladığı kuvvetli bir yanlılığın etkisi altında kalarak, morfolojik açıdan birbirine komşu tanımlanmış bir kümede çeşitlenmek durumundadır. Bu bakış açısının farklı birçok yazar tarafından dile getirildiğini görüyoruz (Alberch 1980, 1982; Alberch, Gould vd. 1979; Oster ve Alberch 1982).

Filotaksi konusu on dördüncü bölümde geri döneceğimiz birçok konudan birini oluşturuyor. Organizmaların evrimi konusunu ele alırken, bu gibi gelişim programlarında gözlemlenen düzenliliğin özünde seçilimden ne ölçüde bağımsız bir kökeni olduğunu ve seçilimin bu düzeni sürdürme ya da ilerletmede ne gibi rolleri olabileceğini gerçekten bilmek isterdik.

ÇERÇEVEYİ GENİŞLETMEK

Önceki bölümde Darwinci-Mendelci paradigmada yeni-Darwinci Senteze yol açan başlıca yaklaşımların doğuşunu özetledim. Bu bölümde üç genel tartışma konusuna değineceğim.

Birinci konu yeni-Darwinci pozisyonun bilinen eleştirilerinin kısaca gözden geçirilmesini kapsıyor. Bu eleştiriler büyük ölçüde bu kitapta ele alınan ana konuların dışındaki noktalar ve bunların kitaba dahil edilmesinin tek nedeni, genel okurun yeni-Darwinci bakış açısının bugünkü durumu konusunda yönünü bulmasını kolaylaştırmak.

İkinci tartışma konusu evrim teorisinin karmaşık "bütünlerin" evrimsel kökenini açıklığa kavuşturmada karşılaştığı güçlükler. Burada somut bir örnek olarak yaşamın kökeni meselesini tartışacağım. Saygın bilim insanlarının savundukları güvenilir bazı görüşler, var olamayacağımız yönünde talihsiz bir sonuca varılmasına yol açıyor. Kanımca bu yaklaşımların başarısızlık nedenleri basit ve karmaşık sistemlerin kendiliğinden örgütlenen kolektif niteliklerini göz ardı etmelerinden kaynaklanıyor. Bu yaklaşımlarda bunun yerine, köken

sorununa evrimci arayışların emrindeki zamanın uzun olması temelinde bir yanıt bulmak umuluyor. İnceleyeceğim yaşamın kökeni meselesi önemli, çünkü inandırıcı hesaplamalarda bu türden bir kendiliğinden örgütlenme olmaksızın sırf şansa bağlı olarak yaşamın ortaya çıkması için arada geçen sürenin yeterli olmadığı görülüyor. Dolayısıyla, bu tek örnek bile bir başka umuda kapı açıyor: Kendiliğinden örgütlenmeyi anlarsak, evrimde bu gibi birçok köken sorusu anlaşılır hale gelebilir. Bu kısa tartışmanın bir amacı da sonraki bölümlerde bütünüyle ele alınan yaşamın kökeni meselesine giriş hizmeti görmek.

Üçüncü olarak seçilimle kendiliğinden örgütlenme arasındaki ilişki üzerinde kafa yorarken kullanmak istediğim çerçevenin bir bölümünü tanıtacağım. Temel fikir hayli basit. Bizi seçilimin kendiliğinden belli bir düzen biçimi oluşturabilen sistemleri etkilediğini düşünmeye ve bunları topluluk (*ensemble*) adı verilen benzerlerden oluşmuş bütün bir sınıfın tipik örnekleri olarak ele almaya çağırıyor. Seçilim bir "popülasyon bulutunun" bu topluluğun belli bölümlerine doğru hareket ettirilmesi şeklinde düşünülebilir. Bu durumda, topluluğa özgü kendiliğinden örgütlenme özellikleriyle seçilim arasındaki denge, seçilimin popülasyon bulutunu artık o topluluğun tipik düzenini sergilemeyen bölümlerine doğru ne ölçüde hareket ettirebileceğine bağlı olacaktır. Ulaşacağımız kritik nokta da şu: Yeterince karmaşık sistemlerde, seçilim topluluğun üyelerinin çoğunun sergilediği düzenden kaçınamaz. Dolayısıyla, bu düzen seçilim sayesinde var olmamakta, ona rağmen var olmaktadır. Bu da organizmaların sergilediği düzenin bir bölümünü, kitabın kalan bölümlerinde tartışacağımız türden ortaklaşa kendiliğinden örgütlenme tipleriyle açıklayabileceğimizi düşündürüyor.

Bildik Eleştiriler

Darwinizm'e ve yeni-Darwinci Senteze birtakım eleştiriler yöneltildi. Genel okurun yönünü bulmasını kolaylaştırmak amacıyla bu eleştirilerden sekizini tartışacağım.

Doğal Seçilim Dairesel Bir Kavram mı? Bu eleştirilerden ilki bu teorinin bir dairesel bir akıl yürütme ürünü, sağ kalanların sağ kalımından bahseden bir totoloji olduğunu ileri süren görüş. Evrimde mikro düzeyde gerçekleşen olayın gen sıklıklarındaki değişiklikler olduğunu benimseyen yeni-Darwinci yeni yaklaşım karşısında, bu endişe farklı bir ifadeyle yeniden dile getiriliyor ve bunun doğal seçilimi genotiplerin üreme başarıları arasındaki farklılıklarla açıklayan, genin uyum başarısını da genetik arka plan ne olursa olsun, o genin bir sonraki kuşağa ortalama taşınma imkânı olarak tanımlayan dairesel bir akıl yürütme olduğu ileri sürülüyor. Bu farklı ifadede de sağ kalanın sağ kalımı daireselliğinin ortaya çıkabileceği ileri sürülüyor.

Bu eleştiriye verilen yanıtlarda uyum başarısı kavramının mantıksal açıdan

bu totoloji kapsamında ele alınamayacağı savunuldu ve bunun organizmadaki tasarım özelliklerine atıfta bulunan bir kavram olduğu gösterilmeye çalışıldı (Sober 1984). Öte yandan, bu eleştiriye farklı bir yanıtın da verilebileceği gözden kaçırılmamalı: birçok bilimin temelinde bu türden daireselliklerin olması normal bir durum. Örneğin, Newton mekaniğinin temelinde de çok benzer bir daireselliklе karşılaşıyoruz. Newton'ın ikinci hareket yasası şöyledir: *F* = ma. İvmeye (a) ölçülebilen hız değişikliği olarak bağımsız tanım getiriliyor. Oysa kuvvet (F) [tanımlanmamış] ilkel bir kavram olarak, eylemsiz kütle (m) ise kuvvetle ivme arasında ilişki kuran bir orantı sabiti olarak tanımlanıyor. Kütlenin kuvvetten bağımsız bir tanımı yok; kuvvet bir kütleyi etkileyerek onu hızlandıran şey. Bu terim ikilisinin tanımı dairesel; her biri için ötekinin varlığı gerekiyor. Nitekim Poincaré'nin temel yasalara tanımsal uzlaşımlar şeklinde yaklaşmasının arka planında da dairesellik yatıyor.

Bu türden bir daireselliğin ortaya çıkması aslında hiç de garip değil; bunlar bilimde varlığı gerekli olan bir holizmle ilişkili kavramlar. Filozof W. V. Quine (1961) hiçbir hipotezin "dünyayla" tek başına hesaplaşmadığını, dünyanın karşısına birbiriyle bağlantılı hipotezleri ve deneysel durumla ilgili saptamaları kapsayan bütün bir dünya görüşünün bir parçası olarak çıktığını dile getiriyor. Deneysel sonuç olumsuzsa, bir şeyin reddedilmesi gerekir. Ya bir hipotez yanlıştır ya da deneysel durum doğru tanımlanmamıştır. Ama Quine'in belirttiği gibi, hangi hipotezin reddedileceği özgürce seçilebilir. Düşünürün belirttiği gibi, istediğimiz hipotezi kurtarabiliriz. Hangi hipotezin reddedileceğine ilişkin farklı seçimler bütün bir hipotezler ve yasalar ağı üzerinde etkili olacaktır. Bu ağın iç bütünlüğünü korumak için, genellikle, dairesel bir şekilde birbiriyle ilişki içinde tanımlanmış merkezi bir hipotezler topluluğunu kurtarmayı tercih ederiz. Aslında, bu merkezi topluluğun doğru olduğu konusunda ısrar ederek, onu yanlışlanması mümkün olmayan bir topluluk olarak ele alırız. Ama daire, daha da iyisi ağ yeterince genişse, bu, dünyayla somut bağı olmayan, yalnızca tanımsal nitelikte bir dairesellik değildir. Dolayısıyla, bildiğim kadarıyla Darwinizm için Quine'in kavramsal "holizm" yönelimi doğrultusunda ayrıntılı görüşler geliştirilmedi, ama Darwin'in düşüncesinde bilimin diğer alanlarından daha habis bir dairesellik taşıdığı hiç de söylenemez.

Seçilimin Tek Mekanizma Olarak Ele Alınması (Panseleksiyon). Seçilimi tek etmen olarak ele alan Darwin'in yorumlarına karşı önemli bir itiraz geliştirildi (Gould ve Lewontin 1979). Bu yorumun kavramsal temelinde her bir niteliğin organizmalarda var olabilmek için doğrudan ya da dolaylı yoldan pozitif seçilim etkisi altında olması zorunluluğu yatıyor. Mesele şu: doğal seçilim fikri, bir niteliğin kalıtımla geçen bir çeşitliliği varsa, o zaman avantajlı varyantların geçişinin tercih edileceğini ima ediyor. Ama Darwin ve diğer birçok kişi niteliklerin birbiriyle bağıntılı olduğunu bildiriyorlar; dolayısıyla, evrim sürecinde zararlı bir nitelik de yararlı bir ya da birden çok nitelikle bağlantısı olduğu için

sürekli seçilebilecektir. Bu iddia tek mekanizmalı seçilim yaklaşımının mantıksal iç bütünlüğünü sürdürüyor gibi görünüyor. Bu bakış açısına karşı en iyi savlar Nötralist ekol (Kimura ve Ohta 1971; Kimura 1983) tarafından toplanan kanıtlar bütününe dayananlar. Bu bölümün başlarında belirtildiği gibi, Nötralist yaklaşım, hiç değilse moleküler düzlemde, birçok niteliğin seçilim açısından nötr olduğu için varlığını sürdürdüğünü ortaya koyuyor.

Sınırlı Seçilim. Darwinizm'in daha sınırlı bir yorumunda, organizmaların bütün niteliklerinin değil, bazı niteliklerinin pozitif seçilim sonucunda varlığını sürdürdüğü savunuluyor. Ama her durumda Darwinizm'in bu makul uygulaması seçilmedikleri halde varlıklarını sürdüren nitelikleri diğerlerinden ayırt etmenin güç olduğu gerçeğiyle yüz yüze geliyor ve bir niteliğin yararlı olduğunu destekleyecek testler bulmak mümkün olmadığı için, kolayca yararlılıklara ilişkin test edilmemiş anlatılara fırsat verebiliyor. Bu gerçekten de evrimci biyolojinin başlıca sorunlarından birini oluşturuyor, çünkü ben de dahil birçok biyolog seçilimi tek mekanizma olarak ele almayı reddetme eğiliminde olduğumuz halde organizmaların birçok niteliğinin geçmişte seçilmiş ya da halen seçilmekte olmaya bağlı olduğunu iddia etmeye devam ediyoruz. Bu aslında büyük bir sorun. Örneğin gözün, uzağı görme uyum başarısına büyük katkı yaptığı için, uzağı görmeyi mümkün kılmak üzere seçildiğinden eminiz, ama sayısız somut durumda belli bir yapının ya da niteliğin işlevini belirlemek son derece zor. Gözlemlediğimiz düzenin yegâne kaynağı seçilimse ve neyin seçildiğini tam olarak belirleyemiyorsak, bu durumda organizmalardaki düzeni açıklayan görüşlerimiz gücünü yitirerek, somut durumlarda doğruluğu nadiren kesinleştirilebilecek formel açıklamalara dönüşme tehlikesiyle yüz yüze kalacaktır.

Varyasyon Bolluğu. Doğal popülasyonlarda proteinlerin aminoasit dizilerinde beklenmedik ölçüde bol varyasyonlar sonucunda ayrıştıklarının gözlemlenmesi, Darwinci evrim bakış açısını bazı sorunlarla karşı karşıya bıraktı. Mutantların çoğunun zararlı olduğu varsayımıyla, organizmaların varlıklarını sürdürebilmek için yüksek düzeyde ayırt edici niteliklere sahip olması gerektiği düşüncesi birbiriyle bağıntılıydı. Bu da yüzyılın başlarında bu varsayımla organizmaların yaban tipte genler açısından neredeyse homozigot olduğu, yani organizmalarda anneye ve babaya ait kromozomlardan her bir genin birbirinin aynı normal kopyaları geldiği yaygın görüşü arasında bağ kurulmasına yol açtı. Bunun sonucunda da ünlü genetikçi H. J. Muller (1950a, 1950b) tür üyelerinin neredeyse homozigot oldukları sonucuna varacak ve insan popülasyonlarında genetik saflık üzerinde durarak kusurlu mutantların birikmesine ilişkin endişelerini dile getirecekti. Protein jel elektroforezi tekniğinin geliştirilmesi ve proteinlerde aminoasit değişiklikleri sonucunda elektroforetik açıdan farklı birçok protein varyantı bulunabileceğinin keşfiyle (Hubby ve Lewontin 1966;

Lewontin ve Hubby 1966), 1960'larda bir popülasyondaki protein varyantlarını ölçmek mümkün hale geldi. Çok büyük bir değişkenlik olduğu keşfedildi (Lewontin 1974). Analizler bir popülasyonda ayrışan genlerin büyük bir bölümünde birden çok alel olduğunu ve birçok birey anneden ve babadan geçen kromozomlardaki genetik lokusların büyük bir bölümünde farklı aleller taşıdığını gösteriyordu (bir başka ifadeyle, bireylerin çoğu heterozigottu). Günümüzde bu çalışmalar DNA düzeyine taşındı ve orada da yaygın bir polimorfizmle karşılaşıldığı bildiriliyor.

Çeşitlenme düzeyinin yüksekliği, sürdürülebilir çeşitlenme miktarının ne ölçüde korunduğu sorusunu doğuruyor. Nötralistlerin gözünde, çeşitlenme yeni mutantların doğum oranını, bu mutantların rastgele sürüklenmeyle popülasyonda yayılma hızını ve popülasyonda sabitlenme ya da yok olma hızını yansıtıyor olabilir (Ewens 1979; Kimura 1983). Seçilimci bakış açısını sürdürenlerin gözünde, yüksek düzeyde çeşitlenmenin sürmesi, bu lokusların her birinde seçilimin heterozigot durum lehine işlev gördüğünü yansıtıyor (Lewontin 1974). Bu boyutta bir seçilimin biyolojik açıdan anlaşılır ve gözlemlenen çeşitlenme eğilimini açıklamaya yeterli olup olmadığı konusunda yoğun tartışmalar var (Kimura 1983).

Belli bir popülasyonda bu denli büyük bir çeşitlilik keşfedilmesinin sonuçlarından biri, organizmaların bütün gereksinimler açısından işlevsel olabilmek için yüksek bir kesinlik düzeyine sahip olmaları gerektiği fikrinin gözden geçirilmesi oldu. On birinci bölümle on dördüncü bölümün sonu arasında göreceğimiz gibi, enzim polimorfizminde keşfedilen değişkenlik, genlerin birbirlerinin etkinliklerini düzenlemelerine olanak veren kontrol sistemlerinin sibernetik özelliklerine doğru da genişletilmeye başlandı. Dolayısıyla, hangi boyutlarda bir düzenleyici değişkenlik bulunduğunu değerlendirmek ve bunun da ötesinde, nasıl olup da yeterince kesinlik taşımayabilen genetik programların işlevsel açıdan yeterli olabildiğini anlamak önemli hale geliyor. Genetik düzenleyici sistemlerin kendiliğinden örgütlenmiş kararlı yapı ve davranışlarının incelendiği bölümlerde bu konuya geri döneceğiz.

Popülasyon Genetiğinin Epistemolojik Yeterliliği. Popülasyon genetiğinin epistemolojik yeterliliği sorgulanıyor. Popülasyon genetiği ilk başlarda organizmayı göz ardı ediyor ve uyum başarısını belli bir genle sınırlı tutuyordu. Teoriyi inşa etmek için böyle bir sadeleştirmeye girişmenin zorunlu olduğu açıktı. Bu aslında kabul edilebilirdi, çünkü başlangıçta bu teorinin geliştirilmesine yol açan soru şuydu: Hafif bir seçilim avantajı sağlayan bir genin bir popülasyonda yayılarak yaban tipte genin yerine geçmesi mümkün olabilir mi? Gerçi bir genin geniş bir genetik çerçevede ortalama uyum başarısından söz etmek uygun olabilir ya da olmayabilir, ama bu durumda epistemolojik açıdan bu teorik yaklaşım eksik sayılabilecektir. Bu mesele popülasyon genetikçisi R. Lewontin'in Jesup Lectures (1974) başlıklı makalelerinde ikna edici bir şekilde

ortaya konuldu. Lewontin hiç değilse şunların bulunması gerektiğini belirtiyor: (1) eşleme yoluyla genotiple fenotip arasında ilişki kuran bir teori; (2) fenotiple uyum başarısı arasında ilişki kuran bir teori; (3) fenotipteki değişikliklerle genotipteki buna bağlı değişiklikler arasında ilişki kuran bir teori. Bu üç teorinin bulunduğu koşullarda hem fenotipik hem de genotipik evrimi seçilimle ya da sürüklenmeyle açıklamak mümkün olabilecektir. Kuşkusuz, burada önemli olan eşleme yoluyla genotiple fenotip arasında ve fenotiple genotip arasındaki ilişkiyi kuracak teorilere ulaşmak. On birinci bölümünden on dördüncü bölümün sonuna kadar bu eşlemeler ve kendiliğinden örgütlenmenin bunlarda oynayabileceği roller işlenecek.

Eksik Fenotipler. Evrim teorisine yöneltilen ilginç eleştirilerden biri fenotip uzayının "boşluğu". Meselenin şurada olduğu belirtiliyor: Doğrusal Varlıklar Zinciri'nde her bir varlık üstündekine ve altındakine bağlıdır, arada boşluklar yoktur ve doğanın ekonomisi bolluk doktrininde ifade edildiği gibi doludur. S. M. Stanley'e göre (1979) Darwin kafasında geliştirdiği ilk seçilim imgesinde adeta böyle boşluksuz bir durumu öngörüyordu ve bu dolu doğa ekonomisinde yeni türlerin omuz darbeleriyle kendilerine kalabalıkta yer açabildiğini varsayıyordu. Ama akla gelebilecek çok sayıda yararlı fenotipin varolmadığını görüyoruz. Neden yoklar ve Darwinci teori bu yokluğu nasıl açıklayabilir? Eksik fenotipler sorunu, bu kadar çok yararlı fenotipin başarıya ulaşamamasının doğal seçilimin etkililik düzeyini sınırlandıran bilinmeyen bazı kısıtlamalara bağlı olabileceğini akla getiriyor.

İtiraf edeyim ki fenotip uzayının boşluğu meselesinin aslında dikkatleri başka yöne çekme yönünde bir çaba olduğu kanısındayım. Bir an için gelişim sürecinde kısıtlamalar olabileceğini unutalım. Organizmanın fenotipini, her biri fenotip uzayında bir eksene denk düşen çok sayıda sürekli metrik karakterle ölçebildiğimizi varsayalım. Bu durumda her organizmanın fenotipi fenotip uzayındaki tek bir noktaya denk düşecek, tür de uzaysal bir noktalar bulutu olacaktır. Bir türün fenotipik evrimi de bu bulutun fenotip uzayında herhangi bir hat üzerindeki hareketine denk düşecektir. Aynı şekilde, filogenetik dallanmalar da bu fenotip uzayında dallanan hatlara kaydedilecektir.

Sıfır hipotezi olarak hiçbir kısıtlama bulunmadığını varsayarsak, bu süreçte uzayda geçilen bu dallanan yollar, çok boyutlu bir uzayda rastgele dallanan bir yürüyüşe denk düşer. Çok boyutlu bir uzayda böyle bir yürüyüşün tipik özelliği uzayın en büyük bölümünün boş olmasıdır. Dolayısıyla, fenotip uzayının boşluğu, bize evrim sürecindeki kısıtlamalara ilişkin hiçbir şey söylemeyecektir. Evrimde doğal seçilim kritik önem taşıyor olabilir, ama morfolojik uzayda açık pencereler yaratmak için omuz darbeleriyle zorlamalara gerek yoktur. Kuşkusuz bu yorum filogenetik evrimin böyle rastgele bir yürüyüş olduğu anlamına gelmez.

Fenotipik Durağanlık. Evimin durağanlığı, biçimlerin ya da niteliklerin uzun dönem boyunca varlığını sürdürmesi hayli ciddi bir sorun. Evrim biyologları opossum gibi yaşayan fosillerin varlığından uzun süredir haberdar oldukları halde, türlerde biçim kararlılığı ya da durağanlığı sorunu yalnızca geçtiğimiz yıllarda, filetik kademelilik teorisi ile kesintili denge teorisi arasındaki tartışmada dile getirildi. Klasik yeni-Darwinci tutum, tür içinde küçük çaplı fenotipik değişikliklerin biriktiğini ileri süren filetik kademelilik yaklaşımını benimsiyor (Simpson 1944; genel bir tartışma için bkz. Levinton 1988). Kesintili denge teorisi ise fenotipik farklılaşmaların çoğunun türleşmede gerçekleştiğini, ancak bunun ardından türlerin fenotipleri açısından dikkat çekici ölçüde kararlı olduğunu savunuyor (Eldredge ve Gould 1972).

Kesintili denge savunucularının ileri sürdüğü görüşlerdeki doğruluk payı ne olursa olsun (eleştiriler için bkz. Charlesworth, Lande ve Slatkin 1982, Levinton 1988), bu görüşü savunanlar milyonlarca yıl boyunca, tür başına da genellikle ortalama 3 ile 6 milyon yıl boyunca devam eden fenotipik kararlılığın hiç de ender görülen bir durum olmadığını vurgulayarak doğru bir noktaya işaret ediyorlardı. Yanıtlanması gereken asıl soru bu kararlılığa nasıl ulaşıldığı sorunu. Nispeten sabit bir hızda süren nükleotid ve aminoasit değişikliklerinin gösterdiği gibi, mutasyonlar birikmeye devam ediyor; o halde fenotipleri kararlı bir biçimde tutan ne? Yeni-Darwinciler bu soruya, normal biçimin güçlü bir seçilimle korunduğu yanıtını veriyorlar. En basit şekilde ifade edilirse, kararlı türler kararlı bir ortamda yaşadıkları için seçilim yerleşik normal biçimi destekliyor.

Evrime ilişkin diğer pek çok makul açıklamada olduğu gibi, bu açıklamanın sorunu da ne ölçüde makul olduğunu değerlendirme güçlüğü. Durağanlığı kararlı türlerin "yeterince kararlı ortamlarda" yaşadığını doğrulayarak açıklamak kolay değil. Bir türün içinde bulunduğu ortam fiziksel çevreyle sınırlı kalmaz, avı, avcısı, rakibi olan başka birçok türü de kapsar. Hiç değilse, ortamın kararlılığının normal bir durum olduğu açık değil. Ortalama bir tür 3 ile 6 milyon yıl boyunca varlığını sürdürüyorsa ve her bir tür *N* sayıda başka türle önemli boyutlarda etkileşim içinde yaşıyorsa ve o türler de değişiyor ya da yok oluyorlarsa, o zaman her türün varoluş süresi boyunca *N* sayıda niş değişikliğiyle karşı karşıya kalması beklenecektir. Fenotipik kararlılığı destekleyebilmek için bir ortamın ne ölçüde kararlı olması gerekir?

Kararlı niteliklerin seçilimin normalleştirici etkisiyle korunduğu gerçekten söylenebilir mi? Alanda seçilimin normalleştirici etkisini değerlendirmede kullanılabilecek bir test yöntemi bulmak genellikle mümkün olmadığı için, bunu belirlemek son derece zor. Tribolit türlerinin on milyonlarca yıl boyunca morfolojik açıdan hemen hemen hiç değişmeden varlıklarını sürdürdükleri, tek değişikliğin bileşik gözlerine tek bir sıra ommatidyum (görme gözesi) eklenmesi olduğu düşünülüyor. Bu tribolitler pekâlâ kararlı bir ortamda maksimum

uyum yapmış bir fenotip olabilirler. Peki ama bu böyle mi? Eğer durağanlık ender görülen bir durum olmaktan çok yaygın bir durumsa, o zaman seçilimci düşünce evrim kayıtlarındaki baskın nitelikleri ölçülmesi genellikle mümkün olmayan "yeterince sabit bir ortam" türünden bir kavramla ve seçilimin çalışmasıyla yerleşik biçim lehine normalleştirme gibi yine nadiren test edilebilecek bir işlemle açıklamak durumunda kalacaktır. Bu durumda endişelenmek için, teoriler bilimsellik iddiasında bulunacaksa mutlaka yanlışlıkları kanıtlanabilmelidir görüşünü savunan Karl Popper yanlısı olmak gerekmiyor.

Evrimin Makro Düzeydeki Zorlukları. Yeni-Darwinci Sentezin ana fikri uyarlanımsal evrimci değişimin başlıca itici gücünün, bir popülasyonda bir alelin yerine bir başkasının ikame edildiği bireysel varyasyonlar üzerinde çalışan doğal seçilim olduğu düşüncesi. Bu çerçevede, türleşme ve türlerden daha üst taksonlara kadar bütün filogenetik örüntüler doğal seçilimin bireysel organizma düzeyindeki işlemleri olarak ele alınıyor. Oysa son zamanlarda üst taksonomik düzeylerdeki başlıca eğilimler üzerinde çalışan araştırmacılar bireysel organizma düzeyindeki seçilimin üst takson örüntülerini açıklayabilecek yegâne faktör olduğundan kuşku duyduklarını dile getirmeye başladılar. Örneğin, bazı türlerin türleşmeye eğilimli olduğunu, diğerlerinin olmadığını varsayalım. Türleşme eğiliminin kendisi kalıtımla geçebiliyorsa, o zaman kaçınılmaz bir şekilde birinci grup sonunda dallanarak çok sayıda türe dönüşecek, ikinci gruptaysa bu olmayacaktır. Türleşme eğilimindeki bu farklılık bireysel düzeyde uyum başarısıyla ilişkili olabileceği gibi olmayabilir de ama bu ilgili cinslerde ve ailelerde gözlemlenen örüntüler üzerinde sarsıcı bir etki yapacaktır. Dahası, bazı yazarlar bu gibi makro evrim düzeylerinde tür düzeyindeki seçilimin de rolü olabileceğini ileri sürüyorlar (Stanley 1979). Bu türden sorunlar bana önemli gibi geliyor. Senteze yöneltilen bu gibi itirazlarda doğruluk payı varsa, o zaman makro evrimci değişimler bireysel uyum başarısı varyasyonları düzeyindeki doğal seçilimin etkisine kısmen kapalı ya da kamuflajlı olabilir.

Karmaşık "Bütünlerin" Kökeni ve Yeterli Süre Sorunu

Karmaşık sistemlerde kendiliğinden örgütlenmeyi inceleme amaçlarından biri, kendiliğinden düzenin evrimde köken sorunlarını açıklamaya yardım edebileceğinin umut edilmesi. Evrim üzerinde düşünürken her zaman belli bir yapıyı ya da niteliği "bulmanın" ne kadar güç olmuş olabileceği sorusuyla yüz yüze gelinir. Özellikle irdelenen yapı ya da niteliğe ulaşılması çok sayıda bileşenin ortak eylemini gerektiriyorsa, bu gibi soruları yanıtlamak sanki daha da güçleşir. Bu çerçevede kendiliğinden örgütlenmeyi incelemenin çok yararlı olabileceği kanısındayım. Sonunda yararlı bir niteliğin "keşfedilmesi" için yeterince uzun zaman geçmesi gerektiği düşüncesini temel alan tipik evrimci biyoloji yaklaşımından farklı olarak, kendiliğinden düzen süreçlerinin kavranması sayesinde

kökeni anlamanın kolaylaşabileceğini umuyorum. Aşağıda yaşamın kökenine ilişkin ilginç bir durumu tartışacağım. Burada yalnızca yaşamın kökeni konusuna giriş yapmayı amaçlamıyorum, aynı zamanda yeterince uzun bir arayış süresi olmasını temel alma durumunda karşı karşıya kalınan güçlüklere berrak bir örnek vermek istiyorum.

Görme olayının kimyası üzerinde çalışmalarıyla 1967 Nobel ödülünü kazanacak olan Harvardlı bilim insanı George Wald, 1954'te *Scientific American* dergisinde yayımladığı, bilimsellikte hiç de sonraki başarılarından aşağı kalmayan bir makalede yeterince uzun zaman fikrini temel ele almıştı (Shapiro'dan alınmıştır; 1986): "Bir canlı organizmanın kendiliğinden oluşmasının mümkün olmadığını teslim etmek için, aslında bu işin muazzam boyutları üzerinde düşünmek yeterli. Yine de işte buradayız ve bence bu kendiliğinden oluşma sayesinde mümkün oldu." Wald tartışmasını sürdürerek, çok büyük sayılarda denemelerle, akla gelmeyen imkânsızlıkların pekâlâ mümkün hale gelebileceğini belirtiyor: "Aslında bu öykünün kahramanı zaman. Ele almamız gereken süre iki milyar yıl dolaylarında. İnsan deneyimleri temelinde imkânsız diye nitelendirdiklerimizin burada anlamı yok. Bu kadar uzun bir sürede imkânsız olan mümkün hale geliyor, gerçekleşebilir bir olasılığa dönüşüyor, olasılık da adeta kesinleşiyor. Tek yapacağınız beklemek: mucizeleri yaratan zaman."

Bu yaklaşım sert eleştirilere maruz kaldı, ama eleştirilerin tek başardığı daha da derin sorunlar doğurmaktı. Şimdi değineceğim eleştiriyi yetersiz bulduğumu belirtmek istiyorum ve 7. Bölümde bu konuya ayrıntılı olarak geri döneceğim. Robert Shapiro, *Origins: A Skeptic's Guide to the Creation of Life on Earth* (1986, Kökenler: Kuşkucunun Yeryüzünde Yaşamın Yaratılışı Rehberi) adlı kitabında Wald'ın bakış açısına saldıran ilk kişi değildi, ama Shapiro'nun iddiaları meseleyi açıklığa kavuşturmaya yetiyor. Shapiro yeryüzü tarihinde gerçekleşebilecek "deneme" sayısını, her bir denemenin başarı olasılığını, bunun sonucunda da genel başarı olasılığını hesaplıyor. Deneme sayısını hesaplamak için diyor, "İki şeyi bilmemiz gerekiyor: tek bir deneme için gerekli süre ve eşzamanlı olarak gerçekleşebilecek deneme sayısı. ... *E. coli* bakterisinde replikasyon süresi yirmi dakika olabiliyor, ... ama *E. Coli*'den daha basit bir bakteri söz konusu olduğunu ve her bir denemenin bir dakika sürdüğünü varsayalım ... (bu da) 5×10^{14} dakika eder." Shapiro daha sonra eldeki deneme ortamının genişliğini bilerek abartıp 10 kilometre derinliğinde ve deneme başına 1 mikrometre küp hacminde bir okyanusu temel alıyor ve eşzamanlı deneme sayısının 10^{36} olduğunu hesaplıyor. Bu iki milyar yılda $2,5 \times 10^{51}$ deneme demek.

Shapiro şansa bağlı olarak *E. Coli* gibi bir şeye ulaşmanın mümkün olabileceği süreyi hesaplamaya çalışıyor. Sir Fred Hoyle ve N. C. Wickramasinghe (1981) tarafından savunulan görüşleri temel alıyor. Bu yazarlar bakterinin bütününün elde edilme şansını hesaplamak yerine, işlevsel bir enzim elde etme şansını hesaplamaya çalışmışlardı. Enzim yapımında kullanılan 20 aminoasit takımıyla işe koyulmuşlardı. Aminoasitler rasgele seçiliyorlarsa ve rastgele sı-

ralanıyorlarsa, gerçek bir bakteri ürünü elde etme şansının ne olacağını hesaplıyorlardı. İki yüz aminoasitten oluşan tipik bir enzimin elde edilme olasılığını hesaplarken, 20 aminoasidin her birinin olasılığı toplamda 200 kere birbiriyle çarpılacak ve 20^{200}'de 1 sayısına ulaşılacaktı. Gerektiği gibi işlev gören bir enzim elde etmek için birden fazla aminoasit dizisi gerektiğine göre, Hoyle ve Wickramasinghe rastlantılar sayesinde uygun bir enzime ulaşma olasılığının "yalnızca" 10^{20} olduğu sonucuna varmışlardı. Ama bir bakterinin kendiliğinden kopyalanması için *birbirinden farklı 2000 işlevsel enzim* gerekiyordu. Bunun gerçekleşme olasılığını hesaplamak için 10^{20}'da 1'i 2000'le çarpmak gerekiyordu; bu da $10^{40.000}$ demekti. Shapiro, Hoyle ve Wickramasinghe'in neden kendiliğinden oluşma fikrinden vazgeçtiklerinin açık olduğunu, bu olayın gerçekleşme olasılığının "bir hurdalığı kasıp kavuran bir hortumun orada bulunan materyallerle bir Boeing 747 inşa etmesi" olasılığına benzediğini söylüyor.

Shapiro Wald'ın zamanın yeterli olduğu dünyasına karşı çıkarken, yalnızca 10^{51} deneme mümkünse, $10^{40.000}$'de 1 olan başarı şansının gerçekleşmiş olamayacak kadar düşük bir olasılık olduğunu belirtiyor. Bu görüşe göre, yaşam kendiliğinden gerçekleşmiş olamaz.

Bu örneğin şaşırtıcı özelliği, göründüğü kadarıyla başarı olasılığının hemen hiç bulunmaması değil, göründüğü kadarıyla başarısızlığın bu denli tipik bir özellik olması (Eden 1967; Schutzenberger 1967). Aynı gizem hissi birbiriyle bağlantılı metabolizma, genetik kod ve doku örgütlenmesinin kökeni açısından da geçerli. Bu gizemlerin her birinin genel özelliği, her örnekte şu ya da bu şekilde her biri birbirleri için gerekli bir dizi işlem sürecinin evrim sürecinde hep birlikte beliriyor olması. Evrim sürecinde parçaları birbirleri için gerekli böyle bütünlerin belirişiyle her karşılaşmamızda, bu duruma Shapiro tarzında bir akıl yürütmeyle tepki veriyoruz. Birinci kısmın gerçekleşme şansı ne ikinci kısmın gerçekleşme şansı ne ve her biri diğeri olmadan işe yaramıyorsa, bunların birlikte gerçekleşme şansı ne? Kabaca bile olsa, olasılığın hesaplanması mümkün olan her durumda, birlikte gerçekleşme olasılığının çok düşük olduğu görülüyor. Aslında, tek tek parçalardan hiçbirinin gerçekleşme olasılığını hesaplayamıyoruz.

Ama Shapiro'nun savının defolu olduğu açık. Yazar belli bir katalitik aktivitesi olan bir proteini elde etme olasılığını 10^{20} olarak hesapladıktan sonra, belli bir reaksiyonun gerçekleşmesi için 2000 enzimlik bir enzim takımı gerektiğini ileri sürüyor. Hesaplarında fazlasıyla düşük olasılıklara ulaşılmasının nedeni, birbiriyle bağlantılı belli bir enzim aktivitesi takımını gerekli görmesi. Oysa bunun yerine, canlı bir proto-organizmayı oluşturabilecek, sayıları son derece yüksek olan bağlantılı enzim aktivitesi takımlarından herhangi birini elde etme olasılığı üzerinde durmak gerekiyor. Yedinci bölümde, bu açıdan bakıldığında yaşamın kökeninde katalitik polimerlerin ortak özellikleri sonucunda yaşamın doğuşunun hayli yüksek bir olasılık olabileceğini öne süreceğim. Daha genel bir boyutta, bu kitabın bütününde de genel olarak organizmaların

birçok özelliğinin bileşenlerinin ortaklaşa kendiliğinden belirme özelliğiyle ilişkili olabileceğinden söz edeceğim. Sonuç olarak da bu gibi niteliklerin evrimsel kökenlerinin zamanın yeterliliğiyle değil, kendiliğinden örgütlenme ilkeleriyle açıklanabileceğini dile getireceğim.

Seçilim ve Kendiliğinden Örgütlenme Üzerine Düşünmek İçin Bir Çerçeve

Evrim ve ontogenezin temel özelliklerinin belli ölçüde altta yatan sistemlerin kendiliğinden örgütlenebilmelerinden kaynaklandığını gösterebilsek bile, evrim teorisini genişletme görevinin tamamlanması için daha çok yol almak gerekecektir. Bugünkü paradigmanın tarihsel kazaların zenginliğini, sürüklenme olgusunu ve seçilimin oynadığı birçok rolü temel alması ve seçilimin olası bazı hedeflerini ayırt etmeye çalışılırken tasarım ilkelerine başvurulması doğru yönelimler. Yapılması gereken, daha geniş bir çerçevede bu göreve kendiliğinden örgütlenmeyi dahil etmek ve seçilim ve sürüklenmenin zengin ve dayanıklı bir kendiliğinden örgütlenme niteliğine sahip olan sistemleri nasıl etkileyeceği sorusunu sormak. Çünkü göründüğü kadarıyla gözlemlerimizin seçilim süreçleriyle bu süreçlerin üzerinde çalıştığı sistemlerin altta yatan nitelikleri arasındaki etkileşimleri yansıtma olasılığı hayli yüksek.

Bu bölümün kalan kısmında, seçilimle kendiliğinden örgütlenme arasındaki ilişki üzerinde düşünmeye başlayabileceğimiz dolambaçsız bir çerçeve sunmayı amaçlıyorum. Çerçeveyi tanınmış istatistiksel mekanikten örnek vererek, doğrudan analojilerle açıklayacağım. Üçüncü bölümde bu sorunu ayrıntılı bir şekilde ele alacağım.

Bir kutu içinde termodinamik dengede olan bir gazı ele alalım. İstatistiksel mekanik Newton mekaniği temelinde inşa edilmiş bir yaklaşım ve her bir gaz molekülü Newton'ın hareket yasalarına tabi. Kutudaki her bir molekülün uzaydaki konumu üç koordinatla betimlenebilir. Aynı şekilde her bir molekülün momentumu da molekül hızının önceki üç uzaysal konum koordinatı üzerine yansıtılmasıyla oluşturulan ve molekülün hangi hızda hareket ettiğini gösteren üç koordinatla betimlenebilir. Bu durumda molekülün herhangi bir andaki konumu ve momentumu altı koordinatla betimlenebilecektir. Kutuda N sayıda molekül varsa, moleküllerin herhangi bir andaki konum ve momentumlarını $6N$ koordinatla ifade etme olanağı elde edilecektir.

Her bir ekseni moleküllerin belli bir andaki konum ve momentumlarını belirten $6N$ koordinattan birini temsil eden $6N$-boyutlu bir faz uzayı düşünebiliriz. Bu durumda N sayıda molekülün hepsinin belli bir andaki hali bu $6N$-boyutlu uzayda tek bir nokta olarak görüntülenebilir. Dahası, gaz molekülleri zaman içinde hareket ederek ve birbirleriyle çarpışacak, bu da konum ve momentumlarını değiştirecektir. Bunun sonucunda, sistemin bütününü temsil eden nokta kendi faz uzayında belli bir rotada hareket edecektir. Faz uzayının

bütünü de kutudaki *N* sayıda molekülün mümkün olan bütün konum ve momentum kombinasyonlarını temsil edecektir. Mümkün olan bütün bu kombinasyonlardan oluşan bu küme, gazın mümkün olan bütün hallerini kapsayan topluluğu oluşturur.

İstatistiksel mekanik işte bu olanaklar bütününü oluşturan topluluğun analizini temel alıyor. Her biri faz uzayında bir nokta olduğu için, her bir özgül konum ve momentum kombinasyonunun olanaksızlığı diğer herhangi birinin olanaksızlığı ölçüsünde geçerlidir. Bununla birlikte, belli haller sınıfına denk gelen bir faz uzayı hacmi, diğer halleri kapsayan sınıfların hacminden çok daha küçük olabilir. Örneğin, bir sınıf *N* sayıda molekülün kutunun belli bir bölgesindeki belirli dar bir mesafe içine her türlü dağılım şeklini kapsar. Bir başka sınıf da *N* sayıda molekülün kutunun toplam hacminin 1/1000'ine denk düşen her hacimde benzeri diğer bütün hacimlerdekine kabaca eşit sayıda molekül olmasını mümkün kılan her türlü dağılım şeklini kapsar. Açıktır ki, faz uzayında gaz moleküllerinin neredeyse homojen dağıldığı bu sınıfa denk düşen hacim, bütün moleküllerin kutunun belli bir köşesiyle sınırlı kaldığı duruma denk düşen hacimden çok daha geniş olacaktır.

İstatistiksel entropi fikri sistemin rotasının faz uzayında amaçsızca ya da ergodik bir şekilde gezindiği hipotezine dayanır. Dolayısıyla, uzun zaman dilimlerinde bir sistemi temsil eden noktanın küçük bölgelerden herhangi birini temsil etme olasılığı, diğer herhangi bir küçük bölgede bulunma olasılığına eşittir. Bunun sonucunda da sistemin faz uzayında büyük hacimlerle temsil edilen sınıflarda zaman geçirme olasılığı küçük hacimlerle temsil edilen sınıflarla zaman geçirme olasılığından çok daha fazladır. İstatistiksel mekanikte entropinin giderek arttığı fikri sistemin faz uzayındaki küçük hacimli sınıfları terk ettiği ve neredeyse homojen dağılımlı büyük hacimli sınıflarda bulunma olasılığının çok daha ağır basan bir olasılık olduğu fikrinde ifadesini buluyor.

Şimdi de gelelim Maxwell'in cinine. (Aşağıda bu cini doğal seçilimle benzeştireceğim.) Kutu üzerinde açılır bir kapakçık bulunan bir duvarla sağ ve sol iki bölüme ayrılmış. Cin kapakçığı açarak görece daha hızlı moleküllerin soldaki kutudan sağdaki kutuya geçmesine, görece daha yavaş moleküllerin de sağdaki kutudan soldaki kutuya geçmesine izin veriyor. Sağdaki kutuda hızlı moleküller birikiyor ve bu kutuda sıcaklık ve basıncın sola göre artmasını sağlıyor. Bunun ardından sistem gevşeyerek termodinamik denge haline geri dönerken, aradaki sıcaklık ve basınç farkı sayesinde bu kutu çiftinden yararlı bir iş elde edilebiliyor. Maxwell'in bu cini oluştururken amacı termodinamiğin ikinci yasasının ihlal edilebileceğini göstermekti, ki bu ihlal olanağı meselesi kapakçığın açılıp kapanmasının bilgi gerektirdiği ve bunun getirdiği enerji maliyetinin elde edilecek yararlı işi telafi edeceği dile getirilerek çözüldü. Maxwell'in minik çalışma arkadaşını yeniden işin içine sokarken, aslında cin eyleme geçince sağ kutudaki basıncın artacağına ve bunun cinin çabasına karşı direneceğine dikkati çekmeyi amaçlıyorum. Cin yeterince güçlüyse, hızlı ve yavaş moleküller-

ri birbirinden ayırmayı, hızlı moleküllerin hepsini sağ kutuya, yavaş moleküllerin hepsini de sol kutuya toplamayı başarabilir. Ama cin sonluysa ve oldukça güçsüzse birkaç hızlı molekülü sağ kutuya kaydırmasından hemen sonra sağ kutuda artan geri tepme basıncı çabalarını dengeleyecektir. Bu son durumda, cinin çabalarıyla sistem termodinamik dengenin uzağında bir yerde kalıcı hale ulaşmış olacak, ama gazın denge dağılımının istatistiksel özellikleri, yalnızca hafif bir kayma gösterecek şekilde termodinamik dengeye yakın kalmaya devam edebilecektir. Bu durumda denge halinde gözlemlenen istatistiksel açıdan dayanıklı nitelikler, cinin varlığı durumunda karşılaşılan nitelikler açısından yararlı tahmin göstergeleri olmaya devam edecektir.

Kitapta tartışılacak olan karmaşık sistemlerde kendiliğinden örgütlenme örneklerinin her birinde, önce bütün sistem olanaklarını kapsayan topluluğu göz önünde bulundurmanın ve bu sistemlerdeki tipik, ortalama ya da daha geniş anlamda ortak nitelikleri araştırmanın doğal bir yaklaşım olduğunu göreceğiz. Mutasyonlar popülasyonları topluluktaki komşu hacimlere doğru yönlendirirken, doğal olarak evrimi artık bütünü göz önünde tutan bir süreç olarak düşüneceğiz. Seçilimin, tıpkı Maxwell'in cini gibi popülasyonu bütün içinde seyrek görülen niteliklere doğru evrilmeye itebileceğini, ama bunu yaparken mutasyonların bütünün istatistiksel açıdan tipik özellikleri doğrultusunda uyguladığı "geri tepme basıncının" artacağını ileri sürmeyi amaçlıyorum. Dolayısıyla, seçilim mutasyonlarla ilgili süreçler karşısında yeterince zayıf bir güçse, evrimci süreç topluluğun bütününün ortalama özelliklerinden hafifçe uzak bir noktada dengeye ulaşacaktır. Bu durumda da bütüne özgü bu dayanıklı ortak nitelikler somut durumda karşımıza çıkabilecek nitelikler açısından yararlı tahmin göstergeleri hizmeti görecektir. Kısacası, eğer seçilim kendiliğinden örgütlenmenin incelenen topluluğun tipik özelliği olduğu güçlü niteliklere sahip sistemler üzerinde çalışıyorsa, o zaman bu nitelikler aynı zamanda seçilim olmasa da karşılaşmayı bekleyeceğimiz, duruma uygun sıfır hipotezleri olacaktır ve seçilimin devam etmesi durumunda bile gözlemlemeye devam edeceğimiz durumun yararlı tahmin göstergeleri olabileceklerdir. Kısaca söylersek, eğer seçilim evrime tabi sistemleri altta yatan topluluğun bütününe özgü ortak niteliklerinden yalnızca biraz uzaklaştırabiliyorsa, o zaman organizmalarda bu nitelikler seçilim sayesinde değil, seçilime rağmen yaygın olacaktır.

Biyolojide "popülasyon yaklaşımının" benimsenmesi Platoncu arketiplerin ortadan kalkmasına yol açtı. Evrime kendiliğinden örgütlenmenin dahil edilmesiyle bütünün ortalama özellikleri niteliğinde yeni arketipler ortaya çıkabilir. İlkesel açıdan yeni arketipler doğrultusundaki bu gelişme popülasyon yaklaşımıyla altta yatan yasa arayışları arasında bağ kurulmasını sağlayacaktır.

Organizmaların ısrarcı genel özelliklerini evrimin gerçekleştiği toplulukların ortak nitelikleri temelinde belirleyebilmek için seçilimin bu niteliklerden kaçınmayı başaramaması gerekir. Daha sonra göreceğimiz gibi, seçilimin evrilen bir popülasyonu böyle bir topluluğun gelişigüzel bölgelerine doğru itme

kapasitesini sınırlandıran, birbirinden hayli farklı iki kısıtlamayı analiz etmemiz gerekiyor. Birinci durumda, mutasyonlar karşısında seçilim bir popülasyonu topluluğun bütünündeki ender görülen niteliklere sahip küçük hacimlerde tutamayacak kadar zayıftır; bu da tipik özelliklerle karşılaşılmasına yol açacaktır. İkinci durumda, seçilim çok güçlü olsa bile, genellikle popülasyon topluluğun ortalama özelliklerinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen optimum düzeyin altında kalan tepelerde takılıp kalacaktır. İleriki bölümlerde seçilime tabi birimlerin karmaşıklığı arttıkça bu sınırlılıkların ikisinin de giderek güçlenme eğilimi göstereceğini göreceğiz. Yani, karmaşık sistemlerde evrimin etkilediği sistem sınıflarının tipik özelliklerinden kaçınamamasına yol açan güçlü bir eğilim var.

Ama karmaşık sistemleri etkileyen evrimle kendiliğinden örgütlenmiş nitelikler arasındaki bağın bundan daha üstü kapalı olabileceğini de göreceğiz. Uygun koşullarda, seçilim etkilediği varlık türlerini, dolayısıyla da araştırdığı sistem topluluklarını yukarıda sözünü ettiğimiz iki sınırlılığı azaltacak doğrultuda değiştirebiliyor. Özellikle de güçlü bir seçilim baskısı altında olan uyarlanımsal süreçlerde karmaşıklık arttıkça giderek daha "altlardaki" yerel "optimum düzeylerde" takılıp kalma doğrultusundaki güçlü genel eğilim zayıflayabiliyor. Bu sınırlılığın farklı zayıflama yollarının varlığı, karmaşık sistemlerin uyarlanım tarzlarında yasa benzeri bazı evrenseller var olabileceğini akla getiriyor.

Nasıl ki Darwin'in evrim ve doğal seçilim düşüncesini ileri sürmesi kendiliğinden birçok soru sorulmasına yol açtıysa, evrim teorisine büyük sistem topluluklarının tipik bir özelliği olarak kendiliğinden örgütlenme niteliklerinin belirişini dahil etme çabalarının da birçok soruya yol açması ve birçok sonuç doğurması da anlaşılır bir durum. Önemli bir nokta da bunun epistemolojik anlamı. Organizmaların yaygın görülen özelliklerini altta yatan topluluğun ortak nitelikleri temelinde açıklamanın ve tahmin etmenin mümkün olduğunu düşünüyorsak, o zaman organizmaların bazı temel özelliklerini açıklamak için onların ayrıntılı bir indirgemeci analizine başvurmamız gerekli olmaz. Nasıl ki fizikçiler buz oluşumunu genel bir sistemler sınıfındaki faz geçişi olarak açıklıyorlarsa, biz de organizmaların özelliklerini ait oldukları sınıfın tipik özellikleriyle açıklayabiliriz. Fizik yasaları tarihsel değildir ve seçilime tabi olmazlar. Darwin'den bu yana biyolojiyi seçilim olmadan düşünmek mümkün değil, ama yine de bazı evrensel yasalar bulunabilir.

ÖZET

Bu bölümde Darwin öncesi dönemden başlayarak ana hatlarıyla güncel biyoloji yaklaşımımızın izini sürdük. Başlıca temalar Monod'nun şu güzel özdeyişinde ifadesini buluyor: "Evrim havada kapılan şanstır." Bu ifadede serbestlik, kaza, tarihsel koşullara bağlılık, tasarım, seçilim, sürüklenme, bunların hepsi kap-

sanıyor. Evrim teorisinin evriminin izini sürerken, Darwin öncesinde birbirine benzeyen sabit türleri inceleyen yazarların bu morfolojiler arasındaki ilişkileri açıklayabilecek biçim yasaları aramakta bütünüyle haklı olduklarını gördük. Kristal bilimcilerin mümkün olan bütün kristallerin altta yatan simetri ve yapı yasaları ışığında var olabilecek görece geniş bir biçimler ailesinin üyeleri olduklarını gösterdiklerini anımsadığımızda, bunun akla uygun bir girişim olduğunu anlayabiliyoruz.

Türlerin filogenetik dallara ayrılarak evrilişini ve doğal seçilimle çevreye uymalarını açıklayan Darwinci yaklaşımla birlikte, önceki biçim arayışları gözden düştü. Bu arayış yerine, seçilimin tasarlama şansı bulduğunu umduğumuz tasarım ölçütlerine odaklanmaya başladık. Seçilimi daha çok biyolojik dünyadaki düzenin tek kaynağı olarak görüyorduk. "Tek" nitelemesi bir abartmaysa, seçilimin biyolojik dünyada ağır basan başlıca düzen kaynağı olarak ele alındığını söylemek yanlış olmayacaktır. Bunun sonucunda, güncel yaklaşımımızda organizmalara seçilimle sayesinde bir araya toplanmış, plansız pratik çözümler gözüyle bakılıyor. Bu da organizmaların yaygın birçok özelliğinin eğreti çözümlerle oluşmuş ortak bir atadan gelme sonucunda yaygınlaştığı, deneme sınama yoluyla ortaya çıkmış bu eğreti mekanizmalardan yarar görenlerin de seçilimle sürdürüldüğü sonucuna varılıyor. Böylece organizmalara bakışımızın altında onları tasarımın desteklediği büyük ölçüde somut koşullara bağlı tarihsel kazalar olarak görmek yatıyor.

Yeni-Darwinci paradigmanın bütünü ciddi eleştirilere maruz kaldı. Bu eleştirilerden en dirençlileri, moleküler düzeyde evrimin büyük bir bölümünün nötr olduğu iddiasını ileri süren nötralist bakış açısı. Makro evrim düzeyinde de yeni-Darwinizm iki noktada sorgulandı; bunlar (1) morfolojik durgunluk ve kesintili denge sorunu ve (2) türlerin seçilimi sorunuydu.

Ancak genellikle yeni-Darwinizm bu saldırılar karşısında ayakta kalmayı başaracaktı; bunun nedeni hem ciddi hiçbir biyoloğun tarihsel bir olgu olarak evrime kuşkuyla yaklaşmaması hem de omurgalı gözü üzerine kafa yorarken doğal seçilimin evrimde zaman zaman baskın faktör olduğu kanısını taşımayan biyolog sayısının çok az olması. Gelenek saldırılarla karşılaşıyorsa bile, bunlar sınırda eleştiriler: Evrimin hepsi değil, bir bölümü nötr olabilir. Makro evrim düzeyinde de üst taksonların oluşmasında bireylerin değil, türlerin seçiliminin rol oynaması da mümkün.

Benim hedefim yeni-Darwinci geleneği eleştirmekten çok, onu genişletmek. Çünkü bütün esnekliğine rağmen bu gelenek basit ve karmaşık sistemlerin kendiliğinden düzen doğurma yollarını ciddi bir şekilde bünyesine almadan gelişti. Bir dizi örnekte böyle kendiliğinden düzen örneklerinin ortaya çıktığını göreceğimiz için, evrim teorisinin genişleyerek bu olguları da kapsamak zorunda kalması bizi şaşırtmamalı.

BİRİNCİ KISIM

Kaosun Eşiğine Uyarlanım

Bu kitabın ikinci bölümden altıncı bölümün sonuna kadarki ilk kısmında iki yeni soru ele alınmaya çalışılıyor: Hangi karmaşık sistem türleri birbirini izleyen yararlı varyasyonların birikimiyle evrilebilir? Seçilim uyarlanım yapabilen karmaşık sistemler ortaya çıkarabiliyor mu? Bu gibi sistemlerin belli yasalarca yönetilen nitelikleri var mı? Bu sorulara verilebilecek genel bir yanıt olarak, düzenle kaos arasındaki sınırda asılı kalacak şekilde yapılanmış karmaşık sistemlerin mutasyon ve seçilimle uyarlanıma en uygun sistemler olduğu söylenebilir. Bu şekilde konumlanmış sistemlerin karmaşık esnek davranışların eşgüdümünü en iyi sağlayan ve çevrelerindeki değişikliklere en iyi yanıt verenler olduğu ileri sürülebilir. Seçilimin böyle konumlanmış sistemlerde başarılı olabileceği ve onları koruyabileceği kanısındayım. Dahası, seçilimle tek tek uyarlanımsal sistemlerin biçimlenmesinin de ötesinde, birbiriyle bağlantılı birlikte evrilen karmaşık sistemlerin, adeta bir görünmez el gibi seçilimle yönlendirildiğine ve böylece üyeleri hep birlikte kaosun eşiğine ulaşan ekosistemler oluşturduklarına işaret eden, gelecek vaat eden kışkırtıcı bazı işaretler var. Bu konumda hepsinin beklenen en yüksek uyum başarısını sürdürmesi mümkün ve bu süreç birlikte evrilen değişiklikler çığ tarzında ekosisteme yayılırken ve eski türleri silip süpürüp yenilerini içine alırken bile sürüyor olabilir.

Bunlar yaşamın evriminde yeni yeni kavramaya başladığımız konular. Darwin bize uyarlanımsal evrimin zaman içinde yararlı varyantların birikmesiyle gerçekleştiğini söylüyordu, ama hangi sistem türlerinin rastgele varyasyonla ve uyum başarısı daha yüksek varyantların seçilimiyle gerçekleştiğini söyleyememişti. Aslında bu bir dizi soruya kolayca kafa yorabiliriz. Okurların çoğu günümüzün sıralı işlem yapan bilgisayar programlarına aşinalar. Mesele şu: Bir bilgisayar programının talimatlarıyla sürdürülen bir rastgele mutasyon ve seçilim süreciyle, arzu edilen bir hesap işlemini gerçekleştirebilecek karmaşık bir program elde etmek ne ölçüde mümkündür? Açıktır ki yararlı dizisel programların evrimi birkaç nedenle çok zor; kodda yapılacak hemen her değişikliğin yapılan hesaplarda çarpıcı değişimlere yol açması bunların başında yer alıyor.

Uyarlanımsal evrim esas olarak fenotipte birbirini izleyen ufak tefek varyasyonların birikmesi yoluyla gerçekleşiyor. Basit bir örnek olan bilgisayar programları, sistemin yapısındaki küçük bir değişikliğin sistemin davranışında küçük bir değişiklik doğurması özelliğinin bütün karmaşık sistemlerin ayırt edici bir özelliği olmadığını gösteriyor. Kısacası, iç yapıları değiştiğinde bazı sistemler davranışlarını görece düzenli bir şekilde değiştirirken, bazılarında görece radikal değişiklikler gerçekleşiyor. Dolayısıyla, seçilimle evrimin karmaşık süreçlerde evrilen sistemlerin yapısını "ayarlayarak" kolayca evrimleşmelerini sağlama yetisi olup olmadığı sorusuyla karşı karşıyayız.

Bir sistemin yapısı değişirken davranışlarındaki değişkenlik bir uyumluluk sahasının engebelilik özelliklerini betimleyen bir tabloda ifade edilebilir.

İkinci ve üçüncü bölümlerde bu türden sahalar kavramını ele alacağız. Özellikle de basit bir örnek olarak "dizi uzaylarında" her bir proteinin komşularından tek bir aminoasidin konum farklılığıyla ayrıldığı çok sayıda protein molekülünü inceleyeceğiz. Her bir proteinin belli bir özgül işlev görme kapasitesine sahip olması protein uzayı üzerinde bu işleve göre bir uyumluluk sahası tanımlamamıza olanak veriyor. Bu betimlemede uyum başarısı anlamına gelen tepeler bu işlevle ilgili yerel ya da genel optimumları temsil edecek. Göreceğimiz gibi, bunlar tek bir doruğu olan çok düz sahalar olabileceği gibi, çok doruklu ve çok engebeli sahalar da olabilir.

Uyarlanımsal [adaptif] evrimin ayırt edici nitelikleri bu gibi uyumluluk sahalarının yapısına bağlı. En önemlisi de üzerinde çalıştığı sistemin karmaşıklık düzeyi arttıkça seçilimin bu sistemin özelliklerini değiştirme yetisinin giderek azaldığını gözlemleyeceğiz. Bunun sonucunda da seçilim devam ediyor olsa bile, karmaşık sistemlerin içinden çıktıkları olanaklar topluluğunun tipik üyeleri olarak kalma eğilimi gösterdiklerini göreceğiz. Bu kitapta karmaşık sistemleri kapsayan topluluklarının hepsinde çok sayıda kendiliğinden düzen örneğiyle karşılaşacağız. Dolayısıyla, devasa bir kendiliğinden düzen sergileyen karmaşık sistemler üzerinde çalışan seçilim bu sistemlerdeki devasa düzenden kaçınmayı başaramıyorsa, sürece bu düzenin "pırıltısı" egemen olacaktır. Kısacası, ilgi alanımızın merkezinde yer alan bu tema organizmalardaki düzenin büyük bir bölümünün kendiliğinden olabileceğini öne sürüyor. Ve bu düzenin seçilimin başarısı olmak yerine, seçilimin başarısızlığını yansıtan bir durum olabileceğini vurguluyor.

İkinci ve üçüncü bölümlerde uyumluluk sahalarının yapısı ve anlamı analiz ediliyor. Dördüncü bölümde gerçekleşmesi mümkün olan protein uzayındaki uyarlanımsal evrim ele alınıyor. Bu noktada, bağışıklık sisteminin olgunlaşma sürecinde görülen hızlı protein evrimine uygun moleküler uyumluluk sahası modelleri geliştirmenin mümkün olduğu kanısındayız. Ama protein evriminin giderek farklılaşan katalitik işlevleri yerine getirebilmesi için kafamızda soyut bir katalitik görev uzayı tasarlamamızda yarar var. Bunun beraberinde getirdiği açılımlar arasında, enzim gerektiren bütün görevlerin sınırlı sayıda enzimle gerçekleşebileceğini göstermesi gibi sürprizler var: Evrensel bir alet kutusundan söz etmek mümkün. Bu evrensel alet kutusu pekâlâ yaklaşık 100 milyon proto-enzimden oluşabilir ve bağışıklık dağarcığı da yaklaşık 100 milyon varyantı kapsayan bir evrensel alet kutusu olabilir. Bu olanakları görmek beni dördüncü bölümde biyoteknolojinin çok önemli yeni bir alanını oluşturabilecek, uygulamalı moleküler evrim konusunu tartışmaya itti. Günümüzde aşı, ilaç, enzim, biyosensör hizmeti görme türünden pratik tıbbi işlevler başta gelmek üzere, çok geniş ölçekli işlevleri yerine getirmenin mümkün olabileceği yeni bir çağın eşiğinde olduğumuza inanıyorum.

Beşinci ve altıncı bölümlerde gerek tek tek karmaşık sistemlerin içinde gerekse birlikte evrilen bir sistemin birbiriyle bağlantılı üyeleri arasında kaosun

eşiğine adapte olmaya işaret eden kanıtlar sunuluyor. Beşinci bölümde paralel işlemli sistemlerde düzenli davranışların belirmesi araştırılıyor ve bu gibi sistemlerde görülen üç geniş kapsamlı rejim olan düzenli, karmaşık ve kaotik rejimler açıklığa kavuşturuluyor. Burada ilk güçlü kendiliğinden düzen örneğimizle karşılaşıyoruz. Sezgilere dayalı beklentilerimize aykırı olarak, karmaşık birtakım kurallarla birbirlerini açıp kapatabilen rastgele yapılanmış ağlar bile son derece düzenli davranışlar sergileyebiliyor. Bu düzenli *rejimin ayırt edici özelliği, sistemin birbiriyle bağlantılı öğelerini kapsayan ve sabit bazı etkinlik hallerinde donup kalan geniş bir kümenin oluşması. Bu donmuş bileşen perkolasyonla bütün sisteme yayılırken, geriye birbirinden farklı karmaşık birçok eylem tarzını denemekte özgür donmamış adalar kalıyor.* Kaotik *rejimdeyse, donmuş bileşen perkolasyonla bütün sisteme yayılamıyor. Tersine, donmamış elementlerden oluşan bileşen bütün sisteme yayılıyor ve geriye dalgalı denizde yuvalanmış yalıtılmış bazı donmuş adalar kalıyor. Bu iki rejim arasında ileri geri geçişler de donmuş bileşenin erimeye, dalgalı denizin de durulmaya başladığı faz geçişine denk düşüyor; bu faz geçişi bölgesi* karmaşık *rejimi oluşturuyor. En karmaşık ama denetim altında tutulabilen davranış bu karmaşık rejimde düzenle kaos arasında asılı kalmış paralel işlemli sistemlerde ortaya çıkıyor.*

Kanımca ontogenez sürecinde beliren evrimci düzenin temelinde rejimin aşırı düzeni yatıyor ve kendiliğinden beliren düzen sanki daha sonra özgürce kalıba dökülmek üzere kendisini seçilimin hizmetine sunuyor. Özellikle, bu kalıba dökmeyle hangi biçimlerin ortaya çıkabileceği ve sürecin hangi yasalarla yönetildiği sorularını sorduğumuzda, seçilimin karmaşık sistemleri hedef aldığı ve düzenle kaos arasındaki sınırda asılı kalan karmaşık rejimler üzerinde çalıştığı hipotezi karşımıza çıkıyor. Şimdilerde anlaşılmaya başlandığı kadarıyla, bu gibi sistemlerde en esnek, karmaşık ve uyuma açık davranışlar mümkün oluyor. Öyleyse, biyolojide kendiliğinden örgütlenmeyle seçilim arasında, ortak anlam ve yorumları birbiriyle ilişkilendiren gerçek bir evlilik anlamına gelebilecek bir evrensel nitelik keşfetmiş olabiliriz ve seçilimin karmaşık sistemler elde ederken, asılı kalmış kendine özgü bir düzenin inşası ve sürdürülmesi, düzenle düzensizlik arasındaki çok boyutlu sınırda ileri geri gidip gelen bütün bir topluluğun ortaya çıkışı doğrultusunda hareket ediyor olabileceğini öne sürebiliriz. Bu durumda sonraki adımlarda seçilimin asılı kalmış bu topluluğun ayırt edici nitelikteki özelliklerinden kaçınması mümkün olmayabilir ve bütüne özgü bu ortak nitelikler yeni birtakım potansiyel biyolojik evrenseller şeklinde belirebilir.

Altıncı bölümde birlikte evrim teması ele alınıyor. Burada birlikte evrilen sistemleri hep birlikte kaosun eşiğine taşıyabilecek seçici meta dinamiklere işaret eden kanıtlarla karşılaşıyoruz. Bu bölümde bağdaşlardan her birine ait uyumluluk sahasının engebeli yapısının birlikte evrim açısından anlamı ve bağdaşlardan birinin uyarlanımsal adımının diğerlerinin uyum sahalarını

ne ölçüde deforme edebileceği soruları üzerinde duruyorum. Bu bizi kışkırtıcı bazı sonuçlara götürüyor. Bağdaşların neden olduğu deformasyonlarla karşılaştırıldığında uyumluluk sahaları çok düzse, o zaman her bir bağdaşın diğer bağdaşlar ilerlerken uyum başarısını artırarak onlara ayak uydurması zor olacaktır. Sistemin bütünü kaotiktir. Her bir bağdaşın uyumluluk sahası birlikte evrildiği diğer bağdaşların hareketlerinden aşırı etkilenecek ve bağdaşlar genellikle daha alt düzeyde bir uyum başarısına itildikleri için, uyum başarısının sürdürülmesi zorlaşacaktır. Diğer bağdaşların neden olduğu deformasyonla karşılaştırıldığında uyumluluk sahaları çok engebeliyse, o zaman bütün bağdaşlar hızla, uzlaşmaya hayli kapalı sabit fenotiplerde donacaktır. Bu durumda da uyum başarısının sürdürülmesi zorlaşacaktır. Tıpkı donmuş düzenle kaotik gezinme sınırında olduğu gibi, tıpkı kaosun eşiğinde bağdaşların hepsinin değil ama bir bölümünde değişimin durması ve bu donmuş bileşenin perkolasyonuyla, geriye birlikte evrilmeye ve değişmeye devam eden yalıtılmış adalar kalmasında gördüğümüz gibi, bu durumda da birlikte evrilen sistem bütün bağdaşların beklenen en yüksek sürdürülebilir uyum yüzeyine ulaştığı bir yapıya kavuşacaktır. Sahanın yapısını değiştiren ve sahada deformasyonlara yol açan bir seçilim meta dinamiğiyle, uyarlanım da bir kez daha kaosun eşiğine ulaşacaktır.

Özetlersek, Birinci Kısımda uyarlanımsal evrim açısından kendiliğinden örgütlenme ve seçilimin karşılıklı anlamları araştırılıyor. Evrilen bileşenlerin kendi içlerinde ve aralarında ulaşılan hangi koşullarda uyarlanımsal evrimin mümkün olduğunu ve bu koşullara ulaşılmasının seçilim işlemlerinin yasa benzeri bir sonucu olup olmadığını soruyoruz. Bu aşamada bu sorulara verilebilecek ve bir çalışma hipotezi olarak elde tutulabilecek geçici bir yanıt olarak, neredeyse evrensel bir durum öneriyoruz: organizmaların karmaşık içsel görevlerin eşgüdümünü sağlamak zorunda oldukları düzeylerdeki birlikte evrilen popülasyonlarda ve birlikte evrilen sistemlerde seçilim, beklenmedik devasa bir kendiliğinden düzenle iç bütünlüğün kaybedildiği kaos arasında asılı kalan bir duruma ulaşıyor. Çalışma arkadaşlarım N. Packard ve C. Langton'dan ödünç alacağım özlü bir ifadeyle, yaşam kaosun eşiğinde var oluyor.

İKİNCİ BÖLÜM

Engebeli Uyumluluk Sahalarının Yapısı

Bu bölüme, ayrıntılı bir şekilde kitabın merkezi kavramsal çerçevesini oluşturan seçilimle kendiliğinden örgütlenme arasındaki ilişkiyi inceleyerek başlayacağım ve evrim sürecinde altta yatan engebeli uyumluluk sahalarının yapısını tartışarak konuya gireceğim. Şu an için bu sahaları sabit birer yapı olarak ele alacağım. Aslında, cansız (abiyotik) çevredeki değişikliklerle ve birlikte evrilmeye verilen yanıtlarla uyumluluk sahaları deforme oluyor. Birlikte evrilme süreçlerinde, bir organizmanın ya da bir türün uyum başarısı etkileşim içinde olduğu diğer organizmalara ya da türlere bağımlı ve bunların hepsi ortak bir uyarlanım ve değişim süreci yaşıyor. Sabit bir uyumluluk sahasındaki evrim ile birlikte evrim arasında belirleyici önem taşıyan bir farklılık, bunlardan ilkini "potansiyel bir yüzey" ya da "uyumluluk yüzeyi" üzerinde tepelere ulaşılmaya çalışılan bir uyarlanımsal arayış olarak nitelendirmenin mümkün olması. Birlikte evrimde, genellikle böyle bir potansiyel yüzey yoktur ve süreç çok daha karmaşıktır. Bu gibi daha karmaşık durumlar altıncı bölüme bırakılacak.

Jacob "Evolution and Tinkering" (Evrim ve Eğreti Mekanizmalar; 1977a; ayrıca bkz. Jacob 1983) başlıklı makalesinde uyarlanımın genellikle olanaklar uzayında *yerel* arayışlar sonucunda gerçekleşen küçük değişikliklerle ilerlediğini belirtiyor. Bu, yerelden başlayan ve uyum başarısı görece daha yüksek mutantlar üzerinden yerel ya da genel bir optimuma doğru ilerleyen bir tırmanış paradigması. Bu metaforun bütün berraklığına karşın, bu gibi süreçlerde karşımıza karmaşık bir kombinatoryal optimizasyon süreci çıkar. Bu türden optimizasyon arayışlarında, genel bir başarı olarak nitelendirilebilecek bir ölçüte uygun hale gelebilmek için birçok parça ya da süreç arasında eşgüdüm sağlanması gerekir, ama birbiriyle çelişen "tasarım kısıtlamaları" sonucu sınırlandıracaktır. Bu bölümün amaçlarından biri birbiriyle çelişen kısıtlamaların sayısındaki artışın uyum sahasındaki engebeleri artırdığını ve sahada çok sayıda tepenin *belirmesine* yol açtığını göstermek.

Tepeye tırmanma yaklaşımı yeni bir yöntem değil; onu doğrudan, genotip olanakları uzayı kavramını geliştiren Wright'tan (1931, 1932) aldım ve modele ufak tefek değişiklikler ekledim. Bu yaklaşımın bir versiyonunda, her bir ge-

notipin belli bir "uyum başarısı" olduğu kabul ediliyor ve bu uyum başarısı değerlerinin genotip uzayındaki dağılımı bir *uyumluluk sahası* oluşturuyor. [Wright belli bir genin ya da genotipin uyum başarısını çoğu zaman popülasyondaki görülme sıklığıyla ilişkilendirerek ele alıyordu (Wright 1931, 1932; Provine 1986). Ben bu bölümde daha basit bir fikri temel alacağım ve her bir genotipe bir uyum başarısı değeri atfedilebileceğini varsayacağım.] Uyumluluk sahası, uyum başarısı değerlerinin dağılımına göre şu ya da bu ölçüde engebeli olabilir. Yüksek bir uyum başarısına işaret eden tepelerin eteklerinde dik yamaçların ve sarp kayalıkların dibinde uzanan uyum başarısı çok düşük derin vadiler görülebilir. Ya da uyumluluk sahası dingin Normandiya kırsalı gibi alçak tepeler ve tatlı eğimli vadilerle düzgünce salınabilir.

Bu çerçevede, belli bir popülasyonda uyarlanımsal evrim bir tepeye tırmanma süreci olarak ele alınabilir. Popülasyon sahanın farklı noktalarında sıkı ya da gevşek birey kümeleri olarak düşünülebilir. Mutasyonlarla bir birey ya da yavrusu bu uzayda komşusu olan bir noktaya doğru hareket eder ve komşu genotiplerden birini oluşturur. Seçilim farklı uyum başarısı derecelerine sahip bireylerin üremeleri arasındaki farklılıklara yansır. Bunun sonucunda, popülasyonu temsil eden bireyler topluluğu zaman içinde uyumluluk sahasında yayılacaktır. En basit durumlarda, popülasyon belki de çok sayıda olan farklı uyum başarısı tepelerinden birine tırmanıp orada *kümelenir* (Crow ve Kimura 1965, 1970; Ewens 1979; Gillespie 1983, 1984). Daha karmaşık durumlarda, popülasyon doruklardan aşağıya sürüklenip dağ yamaçlarında uyum başarısı tepelerinin biraz altında yer alan zengin bir yükseltiler ağında gezinerek uyumluluk sahasının bütününe yayılır (Eigen 1985; Schuster 1986, 1987; Fontana ve Schuster 1987; Kauffman ve Levin 1987; Kauffman, Weinberger ve Perelson 1988; Kauffman 1989a; Eigen, Gardiner vd. 1989). Daha da karmaşık olan durumlarda, popülasyon tepelerden aşağıya doğru sürüklenir ve uyumluluk sahasının hemen her yerinde uyum başarısının daha düşük olduğu yükseklikleri kapsayan bir kuşağın sınırları içinde gezinebilir (Fontana ve Schuster 1987; Kauffman, Weinberger ve Perelson 1988; Kauffman 1989a; Eigen, Gardiner vd. 1989).

Bu betimleme uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun davranışının uyumluluk sahasının engebelilik düzeyine, popülasyonun genişliğine ve bu uzayda bir bireyi bir genotipten bir diğer genotipe geçiren mutasyon hızına bağlı olduğunu düşündürüyor. Popülasyonun sahanın birbirine uzak bölgelerindeki genotiplerin çiftleşme yoluyla birbirine karışabildiği eşeyli üremeyle mi çoğaldığına yoksa eşeysiz mi ürediğine göre uyumluluk sahasına yayılmada da farklılıklar olmasını bekleyebiliriz.

Kendiliğinden Örgütlenme ve Seçilim

Birinci bölümün son kısmında özetlediğim, şimdi de biraz daha ayrıntılı açıkladığım gibi, kendiliğinden örgütlenme ile seçilim arasındaki ilişkinin belli bir

bölümü seçilimin uyarlanım sürecindeki popülasyonu uyumluluk sahasının gelişigüzel bölgelerine doğru ne ölçüde hareket ettirebildiğine bağlı. Seçilim bir popülasyonu sahanın neredeyse her noktasına doğru hareket ettirebiliyorsa, o zaman sahadaki birimlerin hepsinin olmasa bile bir bölümünün sergileyebileceği kendiliğinden düzen özelliklerini önleyebilecek ölçüde güçlü bir seçilimden söz etmemiz gerekir. Seçilim uyarlanım sürecindeki bir popülasyonu sahanın neredeyse her noktasına doğru hareket ettiremiyorsa, seçilim devam ettiği halde büyük bir olasılıkla sahada kendiliğinden düzen özelliklerinin çok yaygın olduğu görülebilecektir.

On ikinci bölümde ele alacağımız somut bir örnek olan hücre farklılaşmasının denetimi çerçevesinde genel fikirlerimiz daha da netleşecek. Hücre farklılaşmasının en belirgin özelliklerinden biri, karmaşıklık düzeyi daha yüksek olan organizmalarla karşılaştırıldığında, görece daha az karmaşık olan organizmalarda daha az sayıda hücre tipi bulunması. Örneğin, mayalarda üç, selentere şubesinden hidralarda 15-17 hücre tipi, halkalı solucanlarda yaklaşık 60, insanlardaysa 250 hücre tipi var. Bir organizmadaki hücre tipi sayısını o organizmadaki tahmini gen sayısıyla ilişkilendiren bir şema oluşturulduğunda basit ama çok güçlü bir ilişkiyle karşılaşılır: Hücre tipi sayısı, yaklaşık olarak gen sayısının karekök fonksiyonu olarak artmaktadır (Şekil 12.7). Birbirinden bu denli uzak şubeler arasında bu denli dikkat çekici bir ilişki nasıl olabilir? Maya, hidra, halkalı solucan ve omurgalılar yaklaşık 600 milyon yıl önce birbirlerinden ayrıldılar. Böyle bir ilişkinin Kambriyen ya da Prekambriyen dönemde yaşamış ortak ata olan ilkel bir arkea ile akrabalıktan gelen, kalıtımla geçen bir niteliğin kalıntısı olduğuna inanmak hayli zor. Peki bu doğrudan seçilimin tercih ettiği bir nitelik değil mi?

Belki de değil. Çok sayıda canlı şubesinde gözlemlenen bu güçlü bağıntının hücre farklılaşmasını ve ontogenezi denetim altında tutan sibernetik genom düzenleyici sistemlerin dolaylı ve aslında kaçınılmaz bir niteliği olduğunu ileri süreceğim. Geniş kapsamlı bir genetik sibernetik sistemler topluluğunun çok geniş bir yelpazede kendiliğinden düzen oluşturma özelliği olduğunu göreceğiz. Bu grup üyelerinin çoğunda düzenleyici sistemin yaratabileceği hücre tipi sayısının gen sayısının yaklaşık kare kökü olması da bunlar arasında yer almakta. Dolayısıyla bu kendiliğinden örgütlenme ve seçilimle ilgili bütün sorularımızın başını çeken bir ilk örnek. Karşımızda çok geniş bir düzenleyici sistemler topluluğunun *hepsinin değilse bile büyük çoğunluğunun* sarsıcı ve düzenli bir *ayırt edici niteliği* duruyor. Organizmalarda bu niteliğin olması seçilime mi işaret ediyor, yoksa bu düzen özelliğinin toplulukta yaygın bir dağılım gösterdiğini ve seçilimle bundan kaçınmanın mümkün olmadığını mı gösteriyor?

Bu kitap boyunca, her biri birbirinden hafifçe farklı, mümkün olan bütün "komşu" "sistemleri" kapsayan bir "topluluk" kavramını temel almanın yararlı olduğu ortaya çıkacak. İnceleyeceğimiz durumlarda, topluluk üyelerinin hepsi

değilse bile çoğunda, uyum başarısıyla ilgili olsun olmasın, kendiliğinden düzenlenmiş nitelikler var. Düzenli bir nitelik seçildiyse, elbette organizmalarda bu niteliğin görülmesini beklerdik. Ama düzenli bir nitelik seçilme tabi *değilse* ya da hatta seçilimin hafifçe ona karşı bir etkisi varsa, hâlâ onu görebilir miyiz? Bu sorunun yanıtı "evet" olabilir. Asıl konu bunun hangi koşullarda gerçekleşebileceği. Buradaki mesele kafamızda çoğunluğu mavi olan ama büyüklük, ağırlık gibi nitelikleri farklılık gösteren bir nesneler topluluğu canlandırmaya benziyor. Seçilim büyüklük, ağırlık gibi nitelikler üzerinde etkinse, seçilimin devam ettiği koşullarda mavi nesneler görecek miyiz? Seçilimin etkili olduğu koşullarda mavi nesnelerin var olmaya devam etmesi iki şekilde mümkün olabilir:

1. Uyarlanım sürecindeki bir popülasyon uyum başarısı yüksek tek tek tepelerin çevresinde sıkıca kümelenmiş konumda kalmıyor ve daha geniş hacimdeki bir topluluğun çerçevesi içinde geziniyorsa, bu hacmin içindeki üyelerin çoğunda söz konusu düzenli niteliğin görülme şansı yüksek olacaktır. Bu da doğrudan bir önceki bölümde tartıştığımız, seçilimi güçsüz bir Maxwell cini olarak ele alan analojiye denk düşüyor. Cin zayıfsa, iki kutudaki görece hızlı ve yavaş gaz moleküllerinin istatistiksel dağılımı termodinamik dengeden çok farklı olmayacaktır. Aynı şekilde, seçilim uyarlanım sürecindeki bir popülasyonu seçilim devam ettiği halde bu topluluğun çok ufak hacimlerinde tutamayacak kadar zayıfsa, söz konusu popülasyonda topluluk üyelerinin çoğunun "tipik" düzenli niteliklerinin görüleceği neredeyse kesin olur. Bu durumda, uyarlanım sürecindeki böyle sistemlerde düzenin seçilim sayesinde değil, seçilime *rağmen* sergilendiğini söyleme eğilimindeyim.
2. Seçilim uyarlanım sürecindeki popülasyonları topluluğun uyarlanımsal tepe noktalarını temsil eden *çok dar hacimlerinde tutulabilse bile*, bu popülasyonların topluluk üyelerinin çoğunun tipik özelliği olan kendiliğinden düzeni sergilemeye devam etmelerini sağlayacak ikinci bir neden var, o da *bu uyarlanımsal tepelerin büyük çoğunluğunun bir bütün olarak topluluğa özgü nitelikleri taşımaya devam etmesi*. Uyumluluk sahaları giderek çok engebeli hale geldikçe ve sahada çok sayıda tepe *belirdikçe* bu sınırlılık daha da önem kazanıyor. Bu gibi sahalarda uyarlanım yerel tepelerde "takılıp kalma" eğilimi gösteriyor; bunun sonucunda da uzaklara doğru yol alıp uzayın nadir bölgelerine ulaşamıyor. Çok sayıda tepe varsa bunların çoğu uzayın tipik bölgelerinde kalmaya devam ediyor. Bu durumda uyarlanım, olanaklar uzayının tipik bir noktasından başlar ve büyük bir olasılıkla uzayın bütününün tipik özelliklerine sahip yerel bir tepede takılıp kalır. Tasavvur ettiğimiz örnekte mavi nesneler bulunacağını söyleyebiliriz. Ama kısa süre sonra çok engebeli sahalarla ilgili bir özelliğin belirdiğini görürüz: Birçok engebeli sahada çok sayı-

da tepe oluşursa, *tepeler alçalır* ve önce basit tepelere, sonra tepeciklere, en sonunda da hafif tümseklere dönüşür. Tepeler giderek alçaldıkça, kaçınılmaz bir şekilde uzayın bütününün tipik özelliklerini yansıtmaya başlar. Böylece, seçilim çok güçlü olsa ve popülasyonları erişebildikleri herhangi bir tepede tutabilse bile, bu tepe hemen her durumda bütün bir olanaklar uzayının tipik özelliklerini yansıtacaktır. Görüldüğü gibi söz konusu olan bir genetik düzenleyici sistemler uzayıysa ve üye sistemlerde hücre tipi sayısının yaklaşık olarak gen sayısının kareköküne eşit olması tipik bir özellikse, güçlü bir seçilime rağmen bu ilişkinin bütün şubelerde devam etmesi beklenebilir. Basit örneğimizde mavi nesneler var olmaya davam edecektir.

Bu iki sınırlılık *karmaşıklık "katastrofu"* adını vereceğim durumu oluşturuyor, çünkü *seçilim etkisi altındaki birimlerin karmaşıklık düzeyi arttıkça* sonunda bunlardan birinin ya da ötekinin gerçekleşmesi kaçınılmaz. Bu konu bu bölümde ve bir sonraki bölümde tartışılacak teorinin en önemli noktasını oluşturuyor. Varlıkların karmaşıklık düzeyi arttıkça, sonunda bu temel mekanizmalardan biri ya da öteki *seçilimin gücünü sınırlandıracaktır*.

Bu sınırlılıkların varlığını sezmek zor değil ve bu bölümde tanıtacağım *NK* modeli meseleyi açıkça ortaya koyuyor. Birçok parçadan oluşan uyarlanım sürecindeki bir sistemde ya bu parçalar bütünüyle birbirlerinden bağımsızdır ya da birbiriyle bağlantılıdır. Parçaların birbirlerinden bağımsız olduğu sınır durumda, sistemdeki toplam parça sayısı arttıkça, genellikle her bir parçanın sistemin genel işleyişine yaptığı katkının görece önemi azalır. Yeterli sayıda parçadan oluşan bir sistemde bir parçadaki mutasyona bağlı hasarın uyum başarısında yol açacağı kayıp küçük olacaktır. Bu durum da bu hasarı gidermeye çalışan seçilim kuvveti bu parçada hasara yol açma doğrultusundaki mutasyon baskısından daha zayıf kalması sonucunu doğuracaktır. Kısacası, seçilimin gücü uyarlanım sürecindeki bir popülasyonu uyarlanımsal tepelerde tutamayacak kadar zayıflayacaktır. Popülasyon uyarlanımsal tepelerden uyarlanımsal yamaçlara doğru akacaktır. Daha sonra göreceğimiz gibi, sonunda parça sayısı kritik bir değeri aştığında mutasyon ve seçilim kuvvetleri arasındaki bu yarışma karmaşıklık katastrofuna neden olacaktır. Bu karmaşıklık düzeyinin ötesinde seçilim tepelere tırmanamaz ve orada kalamaz.

Diğer aşırı uçtaki parçalar arasında çok zengin bağlantılar var. Ama deneyimler bu durumda çoğu zaman birbiriyle çelişen tasarım kısıtlamalarının genel başarıya ulaşmayı güçleştirdiğini düşündürüyor. Biraz sonra göreceğimiz gibi, bu gibi birbiriyle çelişen kısıtlamalar parça sayısı arttıkça tepe sayısı da artan uyumluluk sahalarına yol açıyor. Bunun sonucunda da böyle engebeli sahaları tercih etmesi gereken uyarlanım, çok dar alanlara takılıp kalma riskiyle karşı karşıya kalacaktır. Daha da kötüsü, birbiriyle çelişen kısıtlama sayısındaki artış nedeniyle bu kısıtlılıklar arasında kalan tepeler giderek daha

yetersiz uzlaşmalara dönüşecek ve neredeyse parçaların şans eseri bir araya toplanması durumunda ortaya çıkacak yükseltilere benzeyen basit tümseklere sıkışacaktır.

Bu araştırmaların sonuçları uyarlanımsal evrimin uyumluluk sahalarının özellikleriyle sınırlandığını düşündürüyor. Ama bu özellikler de hangi varlıkların evrildiğine bağlı. Dolayısıyla, evrim uyarlanım sürecindeki varlıkları değiştirerek uyumluluk sahalarının engebeli yapısını ve bu sahaların evrim üzerindeki etkilerini değiştirebilir. Dolayısıyla, hangi uyumluluk sahalarının hangi koşullarda uyarlanımsal evrimin optimum düzeye ulaşmasına izin verdiğini sorusunu ele alacağız.

DİZİ UZAYINDA UYUMLULUK SAHALARI

Dizi uzayları: Engebeli Sahalarda Uyarlanım Teorisinin "Pratikteki" Önemi

Biraz önce taslağını sunduğum çerçevenin genel amaçlarından biri karmaşık sistemlerde kendiliğinden örgütlenmeyle seçilim arasındaki ilişkinin analizi. Ama engebeli uyumluluk sahalarında uyarlanım teorisi geliştirmeyi gerektiren daha önemli nedenler de var. Aynı çerçeve, örneğin özgül işlevleri olan proteinlerin ya da RNA moleküllerinin seçilimle evrimini betimlemeye olanak veren gevşek bir araç oluşturuyor. Daha genel ele alındığında da dizi uzaylarının uyarlanımsal evrimine uygulanabiliyor.

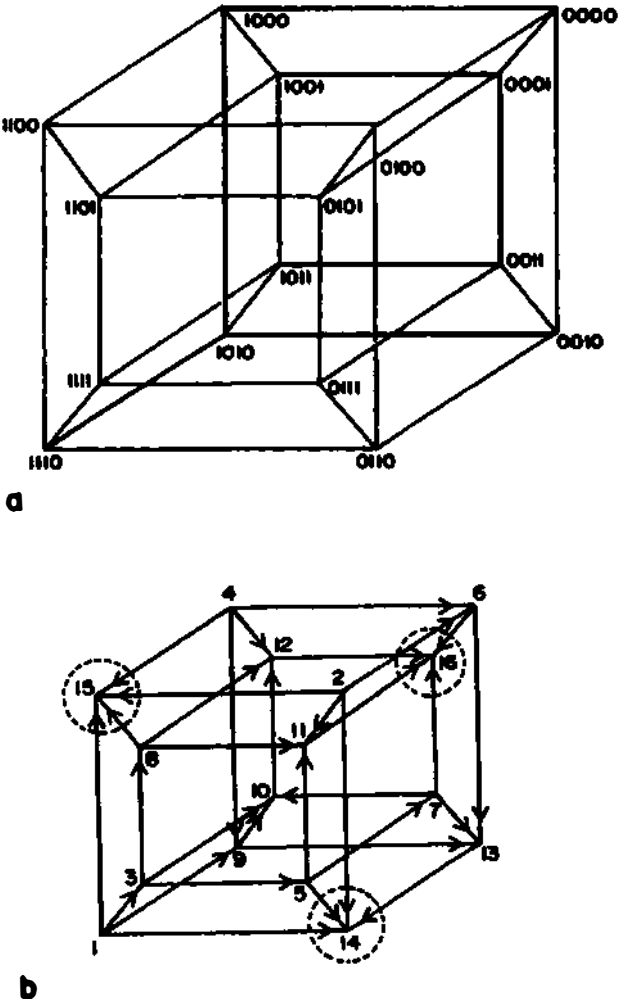
Devam etmeden önce, uyumluluk sahası terimiyle neyi ifade etmek istediğimi açıklamam gerekiyor. Evrim biyoloğunun gözünde "uyum başarısı" esas olarak organizmanın bütününe uygulanan bir kavram. Bu kavramın üreme başarısını sağlayan doğurganlık kapasitesi, üretkenlik ve üreme başarısını etkileyen diğer faktörler türünden bileşenleri var (Crow ve Kimura 1965, 1970; Ewens 1973). Bunlar arasında, popülasyonda her bir organizmanın genotipik varyant *sıklığı*, her bir genotipik varyantın bölgedeki *yoğunluğu*, hatta organizmanın etkileşim içinde olduğu bütün bir *ekosistem* gibi karmaşık konular da var (S. A. Levin 1978). Bütün bu faktörler de popülasyondaki diğer organizmalara bağlı olduğu için, genelde uyum başarısını bir gene, hatta bir genotipe atfetmek zor.

Bu bölümün amaçları çerçevesinde, "uyumluluk sahası" terimini çok daha kısıtlı bir anlamda, iyi tanımlanmış herhangi bir nitelik ve bu niteliğin bütün bir topluluktaki yayılımı anlamında kullanacağım. Örneğin, protein uzayındaki her bir proteinin belirli koşullarda belli bir reaksiyonu katalize etme kapasitesi, ilkesel açıdan iyi tanımlanmış bir nitelik. Bu durumda her bir protein tarafından katalize edilen reaksiyonun hızı o proteinin uyum başarısı olarak *tanımlanabilir*. Bu durumda hızların protein uzayındaki dağılımı, tanımlanmış o işlevin uyumluluk sahasını oluşturuyor. Söz konusu işlevle ilişkili uyarlanımsal evrim protein uzayında bu özgül reaksiyonu katalize etme kapasite-

sini optimum düzeye çıkarmaya çalışan bir arayış oluyor. Özgül herhangi bir reaksiyonun hızının optimum düzeye çıkması yoluyla bu proteini taşıyan organizmanın genel uyum başarısının da optimum düzeye çıkabilir mi sorusu bütünüyle başka bir konu.

Bildiğim kadarıyla protein uzayı kavramı ilk kez Smith (1970) tarafından önerilmişti. Daha sonra bu kavram Ninio (1979), Eigen (1985, 1987) ve Schuster (1986, 1987) gibi bir grup yazar tarafından yeniden tanımlandı. Diğer bazı yazarlar (Borstnick vd. 1987; Kauffman ve Levin 1987; Kauffman vd. 1988; Kauffman 1989a, 1989b) Smith'in ilk önerisini de kullandılar. Bu öneri çok açık. Proteinler 20 farklı aminoasidin çeşitli kombinasyonlarından oluşan doğrusal polimerlerdir. Proteinlerin belirgin karboksil ve amino terminal uçları olduğu için her bir polimerin belli bir yönelimi vardır. N uzunluktaki proteinleri ele alalım; bunların toplam sayısı 20^N. Dolayısıyla, N uzunluktaki bütün protein olanaklarını kapsayan bu küme bir topluluk oluşturuyor. Dahası her bir protein, herhangi bir noktasındaki aminoasidin mutasyona uğraması ve yerine diğer 19 aminoasitten birinin geçmesi yoluyla bir başka proteine dönüşebiliyor. Bu da N uzunlukta bir protein için "tek mutant" $19N$ komşu protein bulunduğu anlamına geliyor. Sonuç olarak *protein uzayını* her bir noktanın bir proteini temsil ettiği ve bu noktaların her birinin o proteinin tek mutant proteinlerini taşıyan $19N$ noktayla çevrildiği çok boyutlu bir uzay olarak düşüneceğiz. Bu durumda protein uzayı hem 20^N proteini kapsayan bütün bir topluluğu temsil ediyor hem de hangi proteinlerin birbirinin tek mutantı olduğunun izini kaydediyor.

Bu türden çok boyutlu uzayları resmetmek kolay değil, ama bu uzayların yapısına ilişkin bir fikir edinmek için kafamızda yalnızca iki aminoasit, örneğin alanin ve glisin içeren proteinleri canlandırabiliriz; bu aminoasitlerin 1 ve 0 ile temsil edildiğini varsayalım (1 = alanin, 0 = glisin). Şekil 2.1*a*'da bu iki aminoasit kullanılarak oluşturulması mümkün olan 4 aminoasit uzunluğunda 16 peptid dizisi görülüyor. Her bir köşe 16 olanaktan birine denk düşüyor ve bir çizgiyle kendisinden tek bir aminoasit açısından farklı olan diğer dört peptide bağlanıyor. Bu şekilde akılda tutulması gereken nokta şu: bu küçük peptid uzayında iki aminoasitten oluşan dört aminoasit uzunluğundaki bütün peptid olanakları temsil ediliyor ve bunların her biri mümkün olan her pozisyonda kendisinden tek bir aminoasitle farklılaşan diğer dört peptide "komşu".



Şekil 2.1 *(a) Dört boyutlu bir Boole hiperküpünün köşelerine yerleştirilmiş, alanin (1) ve/veya glisin (0) içeren 4 aminoasit uzunluğundaki $2^4 = 16$ peptid olanağı. Her bir peptid, tek bir aminoasidin 1'den 0'a ya da 0'dan 1'e dönüştürülmesiyle elde edilebilecek dört tek mutant komşusuna bağlanıyor. Bu durumda hiperküp bu dört boyutlu peptid uzayını temsil ediyor. (b) Şekildeki bütün peptidler, en kötü puan 1 en iyi puan 16 olmak üzere gelişigüzel uyum başarısı puanları verilerek sıralanıyor. Uyarlanımsal "adımlar" herhangi bir peptidden tek mutant komşuları arasında uyum başarısı kendisinden daha yüksek olan bir peptide doğru ilerliyor. Komşu peptidlerden uyum başarısı daha düşük olanlardan uyum başarısı daha yüksek olanlara doğru atılan bu adımların yönleri şekilde oklarla gösteriliyor. Uyum başarısı bütün tek mutant komşularından daha yüksek olan peptidler yerel optimumları oluşturuyorlar.*

Protein uzayını önerirken Smith'in amacı, eğer uyarlanımsal evrim çoğu zaman tek bir aminoasit değişikliğiyle gerçekleşiyorsa o zaman evrimin protein uzayında komşu köşeler arasında bir "yürüyüş" olduğunu göstermekti. Dolayısıyla, yapının daha iyi işlev görmesini sağlamak için, genelde her *uyarlanımsal yürüyüşün* birbirini izleyen ve her biri *işlevsel gelişime* işaret eden komşu köşeler aracılığıyla birbiriyle bağlantılı bir yürüyüş olması gerekiyor.

Şekil 2.1'de Smith'in fikrinin en doğrudan temsili görülüyor. Bu 16 peptidin belli bir işlevi gerçekleştirme kapasitelerini ölçtüğümüzü, örneğin belli bir hücre reseptörüne (alıcıya) bağlanıp bağlanamayacaklarını değerlendirdiğimi varsayalım. Her bir peptidin bağlanmaya yatkınlığını (afinitesini) uyum başarısı olarak tanımlayabilirim. Şekil 2.1*b*'de gelişigüzel 16 uyum başarısı değeri belirledim. İncelemeyi kolaylaştırmak için, 16 peptidi en kötüden (1) en iyiye (16) doğru sıraladım. Uyarlanımsal yürüyüş herhangi bir peptidden başlayabilir. Yürüyüşün tek mutant bir peptidden bir diğer komşusuna doğru "adım atabilmesi" için, ikinci peptidin uyum başarısının birincisine üstün olması gerekiyor. Bu durumda bütün uyarlanımsal yürüyüşler bir peptidden başlayacak, uyum başarısı daha yüksek bir tek mutant komşuya doğru ilerleyecek ve bu yürüyüş uyum başarısı tek mutant komşularının hepsinden daha yüksek olan bir peptide ulaşana kadar edecektir. Bu sonuncu türünden bütün peptidler de peptid uzayındaki *yerel optimumları* oluşturacaklar.

Şekil 2.1*b*'yi incelediğimizde 16 peptidden üçünün yerel optimumlar olduğunu görüyoruz. Uyarlanımsal yürüyüş bunlardan birinden başlarsa, derhal duruyor. Süreç bir başka peptidden başlarsa, uyum başarısı doğrultusunda bir, iki ya da üç ileri adım sonra yerel optimuma ulaşıyor ve duruyor. Bu model dikkatimizi derhal bu gibi uyarlanımsal yürüyüşlerle ilgili bazı sorulara yönelttiği için yararlı bir araç. Bunlar çok açık sorular:

1. Bu uzayda kaç adet yerel optimum var?
2. Uyum başarısı doğrultusunda uyarlanımsal yürüyüşün bir yerel optimuma ulaşmasını sağlayan ortalama ileri adım sayısı ne?
3. Yerel bir optimuma doğru uyarlanımsal bir yürüyüşte denenen ortalama mutant sayısı ne?
4. Kabul edilen mutasyonların denenen mutasyonlara oranı ne?
5. Uzayda bir peptidden yola çıkılarak ulaşılabilecek ortalama yerel optimum seçeneği sayısı ne? Maksimum seçenek sayısı ne?
6. Her bir ileri adımdan sonra uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu sayısı değişebilir. Her bir yerel optimumda uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu sayısı sıfır alacaktır. Bu nedenle de uyarlanımsal yürüyüşte uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu sayısının giderek azalıp *sıfıra inmesini* beklememiz gerekir. Peki bu sayı nasıl azalıyor?
7. Aynı yerel optimuma kaç peptid tırmanabilir?

Uyumluluk sahalarının istatistiksel yapısını analiz ederken, uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlar arasındaki bir uyarlanımsal yürüyüş basit imgesini kullanacağım. Böyle bir ideal duruma başvurmamın nedeni böylesine engebeli çok boyutlu sahaların nasıl var olabileceğini ortaya koymak. Bununla birlikte, gerçek bir popülasyonda mutasyon, seçilim ve rekombinasyon etkisiyle gerçekleşen uyarlanımsal akışla karşılaştırıldığında, uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşular üzerinden ilerleyebilen kısıtlı bir ideal yürüyüşün yalnızca tek bir sınır durumda inandırıcı olabileceğini önemle vurgulamak gerekiyor. Gillespie (1983, 1984) bu kısıtlanmış uyarlanımsal yürüyüş örneğinin, uyum başarısı düşük ve yüksek aleller arasında gözlemlenen farklılıklarla karşılaştırıldığında uyum başarısı yüksek varyant bulma olasılığı çok düşük olan bir popülasyonun uyarlanım sürecine denk düştüğünü gösteriyor. Böyle bir limitte, popülasyonun bütünü yürüyüşe uyum başarısı düşük bir alelden başlamışsa, tek mutant eninde sonunda uyum başarısı kendisinden daha yüksek bir alelle karşılaşacaktır. Bu durumda söz konusu mutant ya yavru bırakmadan yok olacak ya da uyum başarısı daha yüksek birkaç mutant tipi üretecektir. Uyum başarısı daha yüksek olan bir tipin sayısı ölümlerine yol açan şansa bağlı dalgalanmaları azaltabilecek ölçüde arttığında da uyum başarısı daha yüksek olan bu tip bütün popülasyona yayılacaktır. Bu durumda bütün bir popülasyonun uyum başarısı daha yüksek olan komşu genotipe "atlamış" olduğunu söyleyebiliyoruz. Gillespie bu limitte uyarlanımsal sürecin bütününe sürekli-zamanlı, ayrık-halli Markov süreci olarak yaklaşılabileceğini gösteriyor. Her bir hal bir genotipe denk düşüyor. Farklı olasılıklarla popülasyon bir bütün olarak komşu genotiplerden birine ya da diğerine atlıyor. Gillespie'nin bu limitinin var olabilmesi için popülasyon büyüklüğüyle mutasyon hızı çarpımının, uyum başarısı daha yüksek varyant bulma hızının altında olması gerekiyor.

ENGEBELİ UYUMLULUK SAHALARININ NK MODELİ

Rastgele Epistatik Etkileşimler İçin NK Modeli

Şimdi de engebeli uyumluluk sahaları için, *NK* modeli diye adlandıracağım basit bir formel model önereceğim. Bu modelde *N* sistemdeki parça sayısını gösteriyor; bu da genotipte gen sayısına, proteinde aminoasit sayısına, vb denk düşüyor. Her bir parça uyum başarısına belli bir katkı yapıyor; bu katkı bu parçaya bağlı olduğu gibi, *N* içindeki *K* sayıda diğer parçalara bağlı olarak da değişiyor. Burada *K* sistemdeki çapraz-bağlantı zenginliğini yansıtıyor. Genetikçinin gözünden, *K* sistem bileşenleri arasındaki epistatik etkileşim zenginliğini ölçüyor.

Bu soyut bir model olduğundan ve kitabın kavramsal temellerinden birini oluşturduğu için, neden ısrarla bu analizin üzerinde durduğumu açıklamam gerekiyor. Katalitik işlevler ve proteinlerle diğer işlevler açısından uyumluluk

sahalarının engebeli yapısı bilinmiyor, ama bilinmesi mümkün bir alan. Bu gibi sahaların yapısal özelliklerinin keşfi büyük önem taşıyor. Gerçek yaşamda bu sahaların nasıl olduğunu henüz bilmememize rağmen, basit modeller oluşturarak bu sahaların tipik ya da istatistiksel yapılarına ilişkin sezgisel düzeyde biraz fikir edinebiliriz. Yani, uyumluluk sahalarının beklenmedik özelliklerini anlamamıza yardım edecek bir tür istatistiksel mekaniğe ihtiyacımız var. *NK* modeliyle işte bunu başarmayı amaçlıyoruz. Başlıca parametreler değiştikçe, model karşımıza giderek engebelilikleri artan çok doruklu bir sahalar *ailesini* çıkarıyor.

Engebeli uyumluluk sahalarının istatistiksel yapısını açıklayan formel bir model geliştirmemizin ikinci nedeni, protein uzayında ve benzeri diğer yerlerde uyumluluk sahalarının gerçek yapısını öngörmek ve anlamak istememiz. *NK* modeli bu doğrultuda atılmış ilk adım. Belki de şaşırtıcı ama protein uzayındaki bilinen uyumluluk sahalarıyla karşılaştırıldığında bu model basitliğine rağmen iyi bir performans gösteriyor.

Model bir genetik etkileşimler modeli olarak yorumlanabilir; nitekim şimdi onu bu genetik çerçevede tanıtacağım.

İlk popülasyon genetiği modellerinden birinde her bir kromozomdan tek bir kopya bulunan haploid organizmalar üzerinde duruldu. Her bir kromozomda belli sayıda gen ayırt edildiğine göre, bir kromozom kümesinde toplam *N* sayıda gen ayırt edilecekti. Her bir genin birden çok aleli bulunabilirdi. En basit örnekte, her genin iki aleli olması temel alınıyordu (Crow ve Kimura 1965, 1970; Ewens 1979). Bu durumda haploid genotipte, her biri iki alel taşıyan *N* sayıda genetik lokus olacaktı; daha genel olarak ele alındığında da her lokusta daha fazla sayıda alel (*A*) bulunabilirdi. İlk durumda, toplam genotip sayısı 2^N, ikinci durumda toplam genotip sayısı ise A^N olacaktı.

Mümkün olan bütün genotipleri kapsayan bu kümeyi topluluk (ensemble) olarak nitelendiriyoruz. Her bir genotip, tek bir lokusta bir alelden diğerine geçilmesine yol açan bir mutasyonla oluşabilen bütün genotiplerin tek mutant komşusu. *N*-lokuslu, iki-aleli durumda, her genotip *N* sayıdaki tek mutant diğer genotiplerin komşusu. Lokus başına A-alel düşen durumda da, her genotip *N*(*A* – 1) genotipin tek mutant komşusu oluyor. "*D*" ile temsil edilen tek mutant komşu sayısı genotip uzayının *boyutluluk* sayısını temsil ediyor ve her bir genotipin minimum değişiklikle komşu genotiplerden birine dönüşmesini mümkün kılan yön sayısını veriyor.

Birinci bölümde açıkladığım gibi, popülasyon genetikçileri seçilimin bir genin yerine organizmaya hafif bir seçilim avantajı sağlayan bir başkasını geçirip geçirmeyeceği sorusunu yanıtlamaya çalıştıkları için, her bir genin "uyum başarısı katkısından" söz ediyorlar. Ve hedefledikleri bu analizi gerçekleştirebilmek için de doğal olarak seçilimin hafifçe daha yüksek bir uyum başarısı sağlayan bir alelin yerine bir başkasını geçirip geçirmeyeceğini irdeliyorlar. Her birinin iki aleli olan *N* lokus bulunan modellerde, genetik lokusların her

birindeki alelin uyum başarısına katkısı verildiğinde, *N* sayıda genden oluşan genotipin bütününün uyum başarısını belirlemek gerekiyor. En ideal durumları ele alan genetik modellerde her bir lokusun genotipin genel uyum başarısına diğer lokuslardan ***bağımsız*** katkı yaptığı varsayılıyor. Dolayısıyla, her bir lokustaki alelin uyum başarısına katkısı verildiğinde, birbirinden bağımsız *N* sayıda uyum başarısı katkısı n sayısına bölünerek elde edilen katkı ortalaması genotipin uyum başarısı oluyor. Bu modele ***N-lokuslu, iki-alelli toplamsal uyum başarısı modeli*** adının verilmesi şaşırtıcı olmasa gerek.

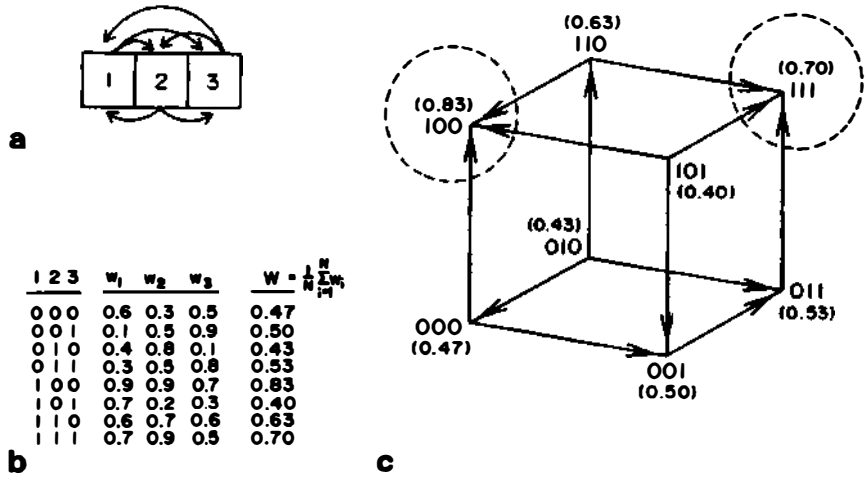
Her bir genin genel uyum başarısına diğer bütün genlerden bağımsız katkı yaptığı varsayımının ideal bir yaklaşım olduğu açık. *N* gen bulunan bir sistemde, bir genin şu ya da bu alelinin uyum başarısına katkısı çoğu zaman geriye kalan *N* – 1 genin alellerine bağlı olabilir. Var oldukları çok iyi bilinen bu gibi bağımlılıklara ***epistatik etkileşimler*** adı veriliyor ve bunlar araştırmacıların önüne deneysel ve teorik sorunlar çıkarıyorlar. Deneysel sorunlar epistatik etkileşimlerin kapsamının nasıl ölçüleceğiyle ilgili kaygılarla ilgili. Bunlar üzerinde daha fazla durmayacağım. Teorik sorun da epistatik etkileşimler için yararlı modellerin nasıl oluşturulabileceği meselesi. Sık başvurulan yaklaşımlardan birinde etkileşim içindeki genetik lokusların uyum başarısına katkılarının ***çarpımıyla*** temsil edilebileceği varsayılıyor (Franklin ve Lewontin 1970; Lewontin 1974; Ewens 1979). Çarpım işlemi bir tür pozitif işbirliğini ortaya çıkarabiliyor. İki epistatik lokusun uyum başarı katkısının yüksek olabilmesi için ***her ikisinin*** uyum başarısının da yüksek olması gerekiyor. Bu lokuslardan herhangi birinin uyum başarısı düşükse, diğerinin uyum başarısı yüksek olsa bile çarpım düşük sonuç verecektir.

Böyle bir modelin sorunu *N* sayıdaki lokusta yer alan farklı aleller arasındaki epistatik etkileşimler öylesine çeşitli olabilir ki her bir genotipin toplam uyum başarısı olağanüstü karmaşıklaşabilir. Genellikle, toplam uyum başarısı üzerinde bu gibi karşılıklı etkilerin ne olabileceği konusunda hemen hiçbir fikrimiz olmuyor. Mendel'in bezelyelerine bakalım. Mendel sarı ve yeşil tohum rengi için iki alel, dokuya ilişkin bir gen için de kaba ve ince doku olmak üzere iki alel daha bulmuştu. İlk başta bu dört niteliğin kombinasyonlarından hangisinin en yüksek uyum başarısına ulaşacağı konusunda hiçbir fikrimiz olmadığı gibi, bu niteliklerin bir kombinasyonundan diğerine geçişin uyum başarısını nasıl etkileyeceği konusunda da hiçbir fikrimiz yok. Her bir genin uyum başarısına katkısı başka birçok genle epistatik etkileşimleri sürecinde değişebiliyorsa, bir genin epistatik etkileşim içindeki genleri kapsayan bu karmaşık ağda hangi çelişik kısıtlamalarla karşı karşıya kalabileceğini bilmemiz mümkün olmayacaktır; kaldı ki, birbiriyle çelişen bu kısıtlamaların son derece karmaşık olabileceği de açık. Bu karmaşıklık muazzam cehaletimizi itiraf etmemizin yararlı olabileceğini düşündürüyor ve farklı genler ve onlar üzerinde epistatik etkisi olabilecek genler arasında aslında gelişigüzel etkileşimlerin mümkün olduğunu kabul etmemizi gerektiriyor. Bu durumda, bir rastgele uyum başarısı

fonksiyonu yardımıyla bu gibi etkileşimlerin yol açtığı sonuçların istatistiksel özelliklerini modelleyerek, bu son derece karmaşık epistatik etkileşimler ağının istatistiksel özelliklerini kavramaya çalışabiliriz. Bu da bizi *NK* modeline götürüyor.

Her birinde iki alel (1 ve 0) bulunan *N* sayıda gen lokusuna sahip bir organizma düşünün. *K* değeri, her bir lokusun uyum başarısına katkısı üzerinde epistatik etki yapabilecek diğer lokusların ortalama sayısını temsil etsin. Böylece elde edeceğimiz *NK* modelinin iki temel parametresi gen sayısını temsil eden *N* ve her bir genin uyum başarısına katkısı üzerinde epistatik etki yapabilecek diğer genlerin ortalama sayısını temsil eden *K* olacaktır. Üçüncü bir parametre de *K* sayıdaki genin *N* sayıdaki genler arasında nasıl dağıldığını göstersin. Genellikle, bu gibi modellerde izlenebilecek yollardan biri hangi parametrenin önemli olduğunu değerlendirmek. Bu modelde esas olarak, *yalnızca N* ve *K* parametrelerinin önemli olduğunu görüyoruz. *K*'nin *N* sayıda gen arasındaki dağılımı çok daha az önemli. (Şimdilik, dördüncü parametre olan A'yı ikiyle sınırlandıralım.)

Her bir *i* lokusuna onu etkileyen *K* sayıda gen atadığımıza göre (Şekil 2.2*a*), her bir genin uyum başarısına katkısını, kendisi üzerinde epistatik etkisi olan *K* gen bağlamında tanımlamak gerekiyor. Bu durumda *i*'inci lokustaki alelin uyum başarısına katkısı kendisine (yani 1 mi yoksa 0 mı olduğuna) ve *K* sayıdaki diğer lokuslarda bulunan 1 ya da 0 alellerine, yani $K + 1$ alele bağlı olacaktır. Bu alel kombinasyonlarının sayısı da tam olarak 2^{K+1} olacaktır. Böyle bir kombinasyonun *i*'inci lokustaki alelin uyum başarı katkısı üzerindeki etkileri hakkında hiçbir fikrimiz olmadığına göre, her bir 2^{K+1} kombinasyonuna 0,0 ile 1,0 arasındaki tekdüze dağılımdan, rastgele yöntemle belirleyeceğimiz farklı bir uyum başarısı katkı değeri vereceğimiz bir *model* oluşturalım. Bu durumda, *i*'inci lokustaki alelin uyum başarısı katkısı olan w_i değeri, 2^{K+1} kere 0,0 ile 1,0 arasındaki ondalık değerlerden rastgele birinin alınmasıyla oluşturulan bir listeyle temsil edilecektir (Şekil 2.2*b*).



Şekil 2.2 *(a) Her bir noktaya K = 2 epistatik girdi işlenmesi. (b) Birinci, 2. ve 3. genlerde bulunan sekiz K + 1 alel kombinasyonuna rastgele değerler girilerek, üç genin her biri için uyum başarısı değerleri belirlenmesi. Bu uyum başarısı değerleri temelinde Denklem 2.1 yardımıyla $2^3 = 8$ genotipin her biri için uyum başarısı hesaplanarak, her üç gen için ortalama uyum başarısı katkı değeri belirlenmesi. (c) Şekil (b)'deki sekiz genotipin uyum başarısı değerlerine denk düşen üç boyutlu Boole küpü üzerindeki uyumluluk sahası. Birden çok yerel optimum bulunduğuna dikkat edilmeli.*

Etkilendiği *K* sayıda diğer genler bağlamında her genin her bir alelinin uyum başarısına yapacağı özgül katkıyı belirlemek gerekiyor. Her bir genin uyum başarısına katkısı olan *wj* değerini, kendisini etkileyen $K + 1$ genin 2^{K+1} alel kombinasyonuna rastgele yöntemle bir değer verilerek hesaplanıyor (Şekil 2.2*b*).

Uyum başarı katkısı belirlendikten sonra, artık *bütün bir genotipin uyum başarısını* bütün lokusların katkılarının ortalaması şeklinde tanımlayabiliriz:

$$W = 1/N \sum_{j=1}^{N} w_j \qquad (2.1)$$

Bu tanımla *NK* modelinin bütün özellikleri belirlenmiş oluyor. Bu uzayda var olabilecek her bir genotipin uyum başarısı böyle belirlendiğinde, bu genotip uzayının üzerinde bir uyumluluk sahası yaratılmış oluyor. Şekil 2.2*c*'de her birinde iki alel seçeneği bulunan üç genle elde edilebilecek sekiz genotip için böyle bir uyumluluk sahası görülüyor. Bu şekli oluştururken her bir genin uyum başarısına katkısının o gendeki ve diğer iki genetik lokustaki alellere bağlı olduğunu varsaydım. Şekil 2.1'de de görüldüğü gibi, bu şekilde de birden çok yerel optimum olduğunu görüyoruz; dolayısıyla da daha önce Şekil 2.1'le ilgili olarak dizi uzaylarındaki uyarlanımsal yürüyüşler hakkında sorduğumuz soruları bu uyumluluk sahası için de sorabiliriz.

İstatistiksel fizikte ayrıntılı olarak incelenen ünlü *spin camları* model sınıfı (Edwards ve Anderson 1975; Sherrington ve Kirkpatrick 1975; P. W. Anderson 1985; Binder ve Young 1986; Stein, Baskaran vd. 1987) ile *NK* modeli arasında büyük benzerlikler var. Nitekim, Anderson (özel bir görüşmemizde) *NK* modelinin bir tür spin camı olduğunu belirtti. Bizim için bu iki açıdan önemli. Birincisi, spin camlarının *frustrasyon* adı verilen bir özelliği uyumluluk sahalarının çok doruklu yapısının hesaba katılmasını sağlıyor. İkincisi, fiziksel bir sistemin sonlu bir sıcaklıkta karmaşık bir potansiyel yüzeydeki davranışlarıyla uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun sonlu bir mutasyon hızında engebeli bir uyumluluk sahasındaki davranışları arasında büyük benzerlikler var. Bir başka ifadeyle, istatistiksel fiziğin araçları popülasyon biyolojisinde de işe yarıyor.

Spin camları düzensiz manyetik materyallerden oluşur ve bu camlarda komşu kutup çiftlerinin yönelimleri paralel olabileceği gibi anti-paralel de olabiliyor. Bir polariteden ya da diğer polariteden yana "tercihler" uzayda değişerek sinüs eğrisi şeklinde ilerliyor. Dolayısıyla, iki kutup çiftinin yönelim tercihlerinin aynı doğrultuda mı yoksa zıt doğrultuda mı olduğu ve ne ölçüde böyle olduğu tam olarak aralarındaki mesafeye bağlı. Genellikle iki ya da üç boyutlu örgüler tarzındaki spin örgülerinden oluşan spin camı modellerinde her bir spinin yönü ya yukarıya da aşağıya dönük oluyor. Her bir spin bir dizi başka spinle etkileşim içinde ve bu etkileşimler o spinin komşularıyla sınırlı olabileceği gibi, ızgara yapıdaki diğer bütün spinlere doğru da yayılabiliyor. Birbiriyle bağlantılı çiftler oluşturan spinlerin tercihleri aynı yönde olabileceği gibi zıt yönlerde de olabiliyor ve bunun ne kadar güçlü bir tercih olacağı rastgele bir seçim ama belirlenir belirlenmez sabitleniyor. Tercihler enerjilere denk düşüyor. Spin camının bütününde, her biri yukarı ya da aşağıya yönelik *N* spin var; sonuç olarak, toplamda 2^N spin konfigürasyonu olanağı bulunuyor. Her bir konfigürasyonun toplam enerjisi bir Hamilton formülüyle bulunuyor:

$$H = -\sum J_{ij} (s_i \times s_j) \qquad s_i s_j = \pm 1$$

Formülde s_i ve s_j iki spinin (yukarı ve aşağı) oriyantasyonlarını temsil ediyor, J_{ij} ise bu ikisi arasında ne ölçüde güçlü bir bağlantı olduğunu, dolayısıyla da görece daha avantajlı oriyantasyonu yansıtan enerjiye denk düşüyor, toplam da birbiriyle bağlantılı spin çiftlerinin bütününü veriyor.

NK modeliyle benzerlik açık. *NK* modelinde her bir noktanın uyum başarısına katkısı, rasgele bir şekilde o noktadaki "alele" ve *K* sayıda diğer noktadaki "alellere" bağlı. Belli bir genotipin uyum başarısı *N* noktaya rastgele girilen uyum başarısı katkı değerlerinin normalleştirilmiş toplamına eşit. Her bir genotip $N(A - 1)$ sayıda tek mutant komşusuna dönüşebiliyor ve uyum başarısı daha yüksek varyantlardan geçen uyarlanımsal yürüyüşler yerel optimumlara ulaşıyor. Spin camında da 2^N konfigürasyonun her birinin toplam bir enerjisi

var ve her bir spinin oriyantasyonu ters doğrultuda tek bir dönüşle *N* sayıdaki tek mutant komşusuna benzeyebiliyor. Spin camının konfigürasyon uzayının aynen uyumluluk sahası benzeri bir enerji sahası var. 0 *K* sıcaklığında spin camı, spinlerin yönelimlerini ters yöne çevirmeleri ve giderek enerji düzeyleri düşen –ve tipik olarak tek dönüşlü komşularla kısıtlanmış– komşu konfigürasyonlara dönüşerek yerel minimum değerlere iniyor. İki model arasındaki başlıca farklılık, biyologlar uyarlanımı tepelere tırmanma olarak ele almayı tercih ederken, fizikçilerin enerjiyi minimum düzeye indiren sistemler tasarlamaktan hoşlanmaları.

Spin camlarında potansiyel yüzeylerin engebeli yapısı birbiriyle çelişen kısıtlamalarla açıklanabilir. Kare örgü yapıdaki bir spin camında birbirine komşu dört spinden oluşan bir kümeyi ele alalım; bu dört çiftten üçü aynı doğrultuya, dördüncüsüyse ters doğrultuya yönelmeyi tercih etsin. Karenin çevresinde bütün bu kısıtlamaları yukarı ya da aşağı doğru hiçbir spin düzenlemesiyle karşılamak mümkün olmaz. Böyle bir karenin frustrasyon etkisi altında olduğu kabul ediliyor (Anderson 1985). Birbiriyle çelişen kısıtlamalardan kaynaklanan bu frustrasyon çok sayıda potansiyel minimum noktası olan karmaşık bir enerji yüzeyi oluşmasına neden oluyor. Bununla doğrudan benzeşen bir durum *NK* modelinde karşımıza çıkacak ve *K* değeri arttıkça birbiriyle çelişen kısıtlamaların, engebeli yapısı giderek artan çok doruklu bir uyumluluk sahası oluşmasına yol açtığını göreceğiz.

Göründüğü kadarıyla *NK* modeliyle üretilen sahaların birçok özelliği şaşırtıcı ölçüde dayanıklı ve neredeyse bütünüyle tek başına *N ve K*'ye bağımlı. Dolayısıyla, ilk baştan hangi özelliklerin modelin diğer boyutlarına bağlı olduğunu açıklamak önem taşıyor.

Modelin çok duyarlı bir özelliği de genotip uzayına atanan *uyum başarısı değerlerinin yayılım aralığı*. Bu yayılım aralığı her bir A^{K+1} alel kombinasyonuna atanan ve alel *i*'yi etkileyen her bir uyum başarısı değerinin rastgele seçimle tekdüze bir 0,0 ile 1,0 aralığından seçildiği varsayımına dayanıyor. Böyle yapmayıp, farklı bir dağılımdan rastgele değerler atayabilirdim. Örneğin, tepe değeri 0,0 ile 1,0 aralığında olan bir Gauss dağılımında rastgele seçilen ondalık değerler 0,0 ve 1,0'den çok 0,5 değerine yakın olurdu; 0,0 ile 1,0 arasındaki bir U dağılımındaysa rastgele değerler 0,5'ten çok 1,0 ya da 0,0'a yakın olurdu. Gauss dağılımındaki yayılım aralığı seçildiğinde bütün genotip olanakları için atanan uyum başarısı değerlerinin bu dağılımın ortalaması olan 0,5 yakınlarında "sıkıştığı" görülürdü. U dağılımının seçilmesi durumunda da bütün genotip olanakları için atanan uyum başarısı değerleri topluluğun ortalama uyum başarısı değeri olan 0,5'ten uzaklaşma eğilimi gösterirdi. Gerçek uyum başarısı değerleri tercih edilen dağılıma duyarlı olduğu için, *NK* modelinin bu seçime duyarlı olduğu bilinen niteliklerinden kaçınacağım.

NK modeliyle üretilen uyumluluk sahalarının oldukça duyarsız özellikleri arasında şunlar sayılabilir:

- Genotip uzayındaki uyum başarısı tepe noktası sayısı
- Optimum uyum başarılarına, uyum başarısı görece daha yüksek komşular üzerinden ulaşmayı sağlayan yürüyüşlerin uzunlukları (bu aynı zamanda uyarlanımsal yürüyüş sırasındaki mutasyon sayısına denk düşüyor)
- Bir optimuma ulaşmak için denenen toplam mutant sayısı
- Bir yürüyüşte kabul edilen mutasyonların denenenlere oranı
- Genotipin tırmanabileceği alternatif optimum sayısı
- Aynı optimuma tırmanabilen genotip sayısı
- Uyum başarısı tepelerine yürüyüş sırasında uyum başarısı görece daha yüksek komşu oranının sıfıra yaklaşma hızı
- Lokal optimumlar arasındaki benzerlikler

Bu nitelikler sıra istatistikleri çeşitleri. *N ve K* değiştikçe, genotip uzayında bunlara denk düşen az ya da çok engebeli uyumluluk sahalarının bu istatistiksel özellikleri de değişiyor. Bununla birlikte, bu özellikler altta yatan –tekdüze, Gauss tipi, U tipi ya da benzeri diğer– dağılım seçimlerine, dolayısıyla da bir sahadaki uyum başarısı değerlerinin yayılımına büyük ölçüde duyarsız. Bu duyarsızlığın temelinde, şimdilik aralarındaki uyum başarısı farkı son derece küçük olsa bile komşu genotiplerden birinin uyum başarısını diğerinden daha yüksek sayacak olmam yatıyor. Gerçek uyum başarısı farklarını göz ardı etmek, bütün genotip olanaklarının uyum başarılarına bir tür sıralama uygulamak anlamına geliyor. Bu durumda uyarlanımsal yürüyüş herhangi bir genotipten uyum başarısı daha yüksek olan diğer herhangi bir genotipten geçerek ilerleyecektir.

Şunu vurgulamakta yarar var: şimdilik bütün söyleyebileceğimiz bu niteliklerin uyum başarısı değerlerinin atandığı altta yatan dağılım tipine duyarsız göründüğü. Bu dile getirilirken sayısal araştırmalara dayanılıyor (Kauffman, Weinberger ve Perelson 1988). Yine de duyarsızlık boyutunun daha ayrıntılı incelenmesi gerekiyor.

NK sahaları ailesine ait sıra istatistiklerine odaklanarak, engebeli uyumluluk sahalarının istatistiksel yapısına önemli boyutlarda ışık tutan bir model sınıfı elde ediyoruz. Bununla birlikte, uzaydaki komşu genotiplerin uyum başarıları arasındaki farklılıkları uyarlanım sürecindeki popülasyonun bu gibi sahalardaki *akış* sürecinde son derece önemli bir diğer belirleyici etmeni oluşturuyor.

Bunun ardından saha yapısını *N* ve *K* değerlerine göre inceleyeceğiz. Önce iki aşırı durumu ele alacağım: tek bir uyum başarısı tepesi bulunan düz bir sahanın limitine denk düşen $K = 0$ ve çok sayıda bütünüyle rastgele, çok doruklu bir sahaya denk düşen $K = N - 1$. Daha sonra da bu iki aşırı uç arasında yer alan bağıntılı sahalar ailesinin ayırt edici özellikleri üzerinde duracağım.

K = 0 Eklemeli Genetik Modele Denk Düşüyor ve Tek Doruklu ve Düz Nitelikte Bir Bağıntılı Uyumluluk Sahası Ortaya Çıkarıyor: Fujiyama

İnceleyeceğimiz ilk durum, her bir genin yalnızca iki aleli olması koşuluyla K = 0 limiti. Bu durumda herhangi bir epistatik etkileşim olmaz. Bu uyumluluk sahası yapısının tek bir genel optimum genotipe olanak verdiğini, diğer bütün genotiplerin düzeyin altında (suboptimal) olduğunu ve genel optimuma uyum başarısı daha yüksek komşulardan geçerek ulaşabileceklerini ve tek mutant bütün komşuların uyum başarısı düzeylerinin birbirinin aynı olduğunu gösteriyoruz.

Her bir lokusta uyum başarısına daha fazla katkı yapan alel, şansa bağlı olarak ya alel 0 ya da alel 1. Dolayısıyla, her bir lokusta uyum başarısı daha yüksek bir alel bulunan özel bir genotip var; bu da genel optimumu oluşturan genotip. Ayrıca birbiri ardına her bir gende daha az tercih edilen alelin yerini daha çok tercih edilen alelin alması yoluyla, uyum başarısı kuşkusuz daha düşük olan diğer bütün genotipler de genel optimum genotipe dönüşebiliyor. Görüldüğü gibi, bu gibi suboptimal genotipler uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlar üzerinden genel optimuma doğru ilerleyen bağlantılı yollar üzerinde yer alıyorlar. Bunun da tek bir genel optimum dışında başka optimumlar olmadığı anlamına geldiği açık. Diğer bütün genotipler genel optimumun altında ve ona doğru tırmanabiliyor.

Önceki bölümlerde engebeli ya da düz uyumluluk sahası görüntülerini bu terimleri açıklamaksızın kullandım. Aslında uyumluluk sahasının "bağıntı yapısı" konuyu daha da netleştirebilecek bir terim. Bununla uzaydaki tek mutant komşuların uyum başarısı değerleri arasındaki benzerlik derecesini kastediyorum. Düz bir saha uzaydaki komşu noktaların uyum başarısı değerlerinin neredeyse birbirinin aynı olması anlamına geliyor. Bu durumda bir noktanın uyum başarısı değerini bilmek komşu noktaların uyum başarısı değerleri konusunda çok bilgi sağlayacaktır. Diğer aşırı uçtaki maksimum ölçüde engebeli sahada ise uyum başarısı değerleri arasında hiçbir bağıntı yok. Bir noktanın uyum başarısını bilmek komşu noktaların uyum başarısı konusunda hiçbir bilgi sağlamayacaktır. Bir uyumluluk sahasının bağıntı yapısının ayırt edici özelliklerini betimlemede birbirinden farklı değişik ölçütler kullanılabilir. Aşağıda bunlardan birini tartışacağım.

Eklemeli K = 0 modeli çok düz, yüksek yüzeyde bağıntılı bir uyumluluk sahasına denk düşüyor. Bu açık, çünkü tek mutant komşuların uyum başarıları arasında 1/N'den daha büyük bir fark olamaz. Dolayısıyla, N'in geniş olması durumunda tek mutant komşuların uyum başarıları birbirine çok yakın olacaktır.

Lokus başına iki alelli K = 0 modelinin kolayca anlaşılabilecek iki özelliği daha var. Uyarlanımsal yürüyüş herhangi bir noktadan başlayabiliyorsa ve uyum başarısı giderek artan tek mutant varyantlara doğru tırmanarak devam ediyorsa, o zaman yukarı doğru atılan her adımda uyum başarısı daha yüksek

komşu sayısı azalır. Yürüyüş rastgele seçilmiş bir genotipten başlıyorsa, *N* lokusun yaklaşık yarısında daha fazla tercih edilen alel, diğer yarısındaysa daha az tercih edilen alel bulunur. Dolayısıyla, optimuma ulaşmak için beklenen adım sayısının tam olarak *N*/2 olduğunu söyleyebiliriz. Bu da *N* arttıkça genel optimuma uzanan yoların doğrusal olarak uzadığı anlamına geliyor.

K = N – 1 Bütünüyle Rastgele Uyumluluk Sahalarına Denk Düşüyor

Mümkün olan en büyük *K* değeri *N* – 1'dir. Bu limitte her gen geriye kalan bütün genlerin epistatik etkisi altındadır. Bu limitte ortaya çıkan uyumluluk sahasının nasıl bütünüyle bağıntısız olduğunu göstermek hiç de zor değil. Bir başka ifadeyle, bir genotipin uyum başarısı değeri tek mutant komşularının uyum başarısı değerleri hakkında bize hiçbir bilgi vermez. Bu bölümde böyle fazlasıyla engebeli uyumluluk sahalarının bir dizi hayli şaşırtıcı özelliği olduğunu göstereceğim (Kauffman ve Levin 1987; Weinberger 1988, 1991a; Macken ve Perelson 1989). Özellikle de şunlar üzerinde duracağız:

1. Lokal uyum başarısı optimumlarının sayısı son derece yüksek.
2. İlerleme yönünde atılan her adımda uyum başarısı görece daha yüksek tek mutant varyantların beklenen oranı ½ azalıyor.
3. Optimuma doğru uyarlanımsal yürüyüşler çok kısa ve yalnızca N değerinin logaritmik fonksiyonu temelinde uzuyor.
4. Bir optimuma ulaşmaya çalışan mutant sayısı uzayın boyutluluk derecesiyle orantılı.
5. İki alelli durumda kabul edilen mutasyonların denenen mutasyonlara oranı ln*N*/*N*.
6. Herhangi bir genotip lokal optimumlardan yalnızca ufak bir bölümüne tırmanabiliyor.
7. Herhangi bir optimuma genotiplerin yalnızca ufak bir bölümü tırmanabiliyor.

Bu yedi özelliğin hepsi bütünüyle bağıntısız sahaların sıralanma nitelikleri. Ama bu gibi sahaların en önemli niteliği belki de şu:

8. Genetik lokus sayısı olan *N* arttıkça, lokal optimumların yükseklikleri giderek azalıyor ve genotip uzayının ortalama uyum başarısı düzeyine iniyor.

Birazdan göreceğimiz gibi, bu son özellik engebeli ama bağıntılı geniş bir saha sınıfını da kapsıyor. Bu özellik o kadar önemli ki onu bir başka karmaşıklık katastrofu olarak adlandıracağım. Bu özellik uyarlanımsal seçilime ilişkin

temel bir kısıtlamaya işaret ediyor. Karmaşık sistemlerde birbiriyle çelişen kısıtlamalar gerçekleşmesi mümkün olan işlev optimizasyonunu kısıtlıyor. Göreceğimiz gibi, bu sınırlılık birçok sistem sınıfını kapsayan çok genel bir sorun olabilir.

$K = N - 1$ limitinde, her bir gen i'nin, $i = 1, 2, \ldots, N$, uyum başarısı vektörü olan w_i bütün $K + 1 = N$ genlerinin fonksiyonunu oluşturuyor. Her bir lokusta iki genotip seçeneği bulunan 2^N genotip arasından rastgele herhangi bir ilk genotipi ele alalım. Herhangi bir lokustaki herhangi bir alelin değişmesi N sayıdaki genin her birini etkileyecektir, çünkü bu değişiklik her bir genin uyum başarısında belirleyici olan $K + 1 = N$ alel kombinasyonunu değiştiriyor. Bu ikinci değişiklik de her bir genin uyum başarı katkısını, 0,0 ile 1,0 arasında rastgele seçilmiş bir başka değerle değiştirir. Yeni tek mutant komşu genotipin uyum başarısı da 0,0 ve 1,0 arasındaki N sayıda rastgele ondalık sayıların yeni bir toplamı olur. Dolayısıyla, yeni uyum başarısı değeriyle eski uyum başarısı değeri arasında hiçbir bağıntı olmaz. Tek mutant komşuların uyum başarısı değerleri birbirleri açısından bütünüyle rastgele değerler olduğu için, $K = N - 1$ sahası tümüyle bağıntısız olur. Şekil 2.2'de bunun somut bir örneği görülüyor.

Üzerinde durulması gereken ilk nokta açık: $K = 0$ bütünüyle bağıntılı düz sahalara, $K = N - 1$ ise bütünüyle bağıntısız engebeli sahalara denk düştüğüne göre, K arttıkça sahaların düzlüğünün azalması, engebelilik derecesi artan bir saha sınıfından geçilerek, sürecin bütünüyle bağıntısız sahalarda sonuçlanması gerekiyor. K sayıdaki epistatik etkileşimler zenginleştirildikçe uyumluluk sahalarının engebeliliği de artacaktır. Artan epistatik etkileşimler aynı zamanda birbiriyle çelişen kısıtlama sayısını da artırdığı için, K değeri arttıkça uyumluluk sahasındaki çok doruklu engebelilikte gözlemlenen artışlar bu karşılıklı kısıtlamaların giderek karmaşıklaşmasının bir yansıması.

K = N – 1 Rastgele Sahaların Sıra İstatistiği

Çok Sayıda Lokal Optimum Var. Şimdi de tek mutant komşular ışığında beklenen toplam lokal optimum sayısını hesaplayacağız. Uyum başarıları arasındaki farklar ne kadar küçük olursa olsun, yürüyüşlerde uyum başarısı daha yüksek olan tek mutant komşulardan geçileceği hipotezi gereğince, bütün genotipleri en kötüden (1) en iyiye (2^N) doğru sıralamak uygun olacaktır. Genotipin bir lokal optimum olma olasılığı (P_m), sıradaki yerinin N sayıdaki tek mutant komşularının hepsinden daha üstte olma olasılığı demek:

$$P_m = 1/N + 1 \qquad (2.2)$$

Lokus başına iki aleli olan toplam genotip sayısı 2^N olduğuna göre, tek mutant adımlar ($M1$) açısından beklenen toplam lokal optimum sayısı şöyle olacaktır:

$$M1 = 2^N / N + 1 \qquad (2.3)$$

Dolayısıyla, lokal optimum sayısı son derece büyük ve neredeyse 2^N genotip sayısı kadar hızla artıyor. Bu da son derece engebeli olan bu sahaların lokal optimumlarla dopdolu olduğu, bu optimumlara takılıp kalmanın da adeta kaçınılmaz olduğu anlamına geliyor.

Şimdiye kadar uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşular üzerinden sürdürülen ilerleme üzerinde durdum, ama yürüyüşlerde ikili mutant, üçlü mutant, *r* sayıda mutant komşular üzerinden ilerlenmesi durumunda lokal optimum sayısının ne olacağını hesaplamak da yararlı olacaktır. Denklem 2.3'te değişiklik yaparak paydaya *r* sayıda ya da daha az mutasyonla ulaşılabilecek toplam genotip sayısını yerleştiriyoruz. Bu da bize $r = 1$ olan Denklem 2.3'te iki terimli (binom) kümülatif toplamı veriyor:

$$\sum_{j=0}^{r} \binom{N}{j}$$

Böylece, küçük herhangi bir *r* değerinde, *N* arttıkça genotip sayısında üstel bir artış olacaktır, ama uyum başarısı daha yüksek r sayıda mutant komşulardan geçerek ilerleyen yürüyüşlerdeki lokal optimum sayısı da çok hızlı artacaktır.

Lokus başına iki alelli $K = N - 1$ modeli genelleştirerek kolayca lokus *A* başına gelişigüzel sayıda alel bulunan modeller elde edilebilir. Bu durumda uzaydaki genotip sayısı A^N olacaktır. Daha önce tanımladığımız gibi, uzayın boyutluluğunu temsil eden *D* (her bir genotipin tek mutant komşu sayısı) $N(A - 1)$'ya eşit. Denklem 2.3'ün payındaki genotip sayısı ve paydadaki tek mutant komşu sayısı bu değerlerle değiştirildiğinde, beklenen lokal optimum sayısına ulaşıyoruz:

$$A^N / D + 1$$

Her İleri Adımda Beklenen Uyum Başarısı Daha Yüksek Tek Mutant Komşu Oranı ½ Azalıyor. Saha bütünüyle bağıntısız. Uyarlanımsal yürüyüşün en alt sıradaki genotipten başlatalım. *D* sayıdaki bütün komşularının uyum başarısı ondan daha yüksek ve sıradaki yerleri rastgele bir şekilde 2 ile A^N arasında değişiyor. Yürüyüşte komşular rastgele seçiliyor ve karşılaşılan uyum başarısı daha yüksek ilk komşuya geçiliyor. Uyum başarısı daha yüksek olan bu komşular mevcut genotipten yukarıya doğru tekdüze sıralandığı için ve uyum başarısı daha yüksek olan rastgele bir komşu seçildiği için, ortalama olarak sıradaki yeri yukarıya doğru yarı yoldadır. Süreç o komşuya ulaştığında, yukarı doğru yarı yolda olması beklendiğinden tek mutant komşularının yalnızca yarısının uyum başarısı kendisinden daha yüksek oluyor. Ortalama olarak, ardışık her adımda yukarı doğru kalan yolun yarısı geçiliyor; böylece her adımda beklenen uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu sayısı ½ azalıyor.

Bu durumda bu türden uyarlanımsal yürüyüş ailelerindeki ortalamanın yerine "ortalama yürüyüş" kavramını geçirmiş oluyoruz. Kısacası, rastgele sahalarda yukarı doğru yolların sayısı hızla artıyor. Hatırlarsanız, bunun tersine $K = 0$ düz sahalarda yukarı doğru yolların sayısı ilerleme yönündeki her adım başına yalnızca 1 azalıyordu.

Lokal Optimumlara Doğru Yürüyüşler Kısa ve N değerinin Logaritmik Fonksiyonu Temelinde Artıyor. Genelde uyarlanımsal yürüyüşler herhangi bir noktadan başlayabilir. Bununla birlikte, yürüyüş uzunluklarında bir üst sınır belirleyebilmek için en alt sıradaki genotipten başlayan yürüyüşleri ele alıyoruz. Yürüyüşte her r adımda tepeye doğru yolun yarısı adımlandığı için, T en üst sıra olmak üzere her bir adımda beklenen *rölatif sıra* (x/T) değeri şöyle olacaktır:

$$x/T = (2^r - 1) / 2^r \tag{2.4}$$

Yürüyüş rölatif sırası X/T olan bir genotipe ulaştığında, o genotipin uyum başarısı en azından sürecin biraz önce ayrıldığı genotipten daha yüksek olacaktır. Bu durumda da yeni karşılaşılan genotipin kendisinin lokal optimum olma olasılığı (P_m) şöyle olacaktır:

$$P_m = (x/T)^{D-1}$$

Eğer x ve T değerleri küçükse, P_m değerinin hesaplanmasında yer değişikliği olmamasını göz önünde bulundurmak için bu denklemde hafif bir değişiklik yapılması gerekir (Kauffman ve Levin 1987):

$$P_m = (x-1)!\,(T-D-1)!\,/\,(T-1)!\,(x-D-1)! \tag{2.5b}$$

Öte yandan, 2.4 ve 2.5*a* denklemlerinin birleştirilmesi, uyarlanımsal yürüyüşün l sayıda adım boyunca lokal bir optimuma *rastlamaksızın* devam etme olasılığını (P_l) hesaplamamıza olanak veriyor:

$$P_l = \Pi_{r=0}^{l} [1 - (2^r - 1/2^r)]^{D-1} \tag{2.6}$$

Bu çarpımdaki her bir terim rölatif sırası Denklem 2.4'te verilen mevcut lokal optimumun gerçekten de Denklem 2.5*a*'da verilen türden bir lokal optimum olma olasılığının 1'den çıkarılmasıyla hesaplanıyor. Bu da her bir terimin mevcut genotipin bir lokal optimum olmama olasılığını, dolayısıyla da uyarlanımsal yürüyüşün hiç değilse bir adım daha devam etme olasılığını temsil ediyor.

Denklem 2.6'da l değeri arttıkça sonuç da azalıyor ve sonunda 0,5'in altına iniyor. Bunun gerçekleştiği l değeri, denemelerin yarısında yürüyüşün sona

ermesi, diğer yarısında ise devam etmesi durumunda atılan adım sayısını gösteriyor. Böylece Denklem 2.6, yürüyüşün ilerlemesi bir lokal maksimumda durana kadar beklenen tahmini yürüyüş mesafelerini veriyor.

Denklem 2.6 bağıntısız sahalardaki uyarlanımsal yürüyüşlerin şaşırtıcı ölçüde kısa ve sıkıca kısıtlanmış olduğunu düşündürüyor. Dikkat ederseniz, eğer $r = \log_2 (D - 1)$ ise buna denk düşen P_1 terimi şöyle oluyor:

$$1 - (1 - 1 / (D - 1)^{D-1})$$

Bu da $1 - 1/e = 0{,}63$ değerine son derece yakın. Kaldı ki, bu terim P_1'deki sırası r olan terimse, kolayca bundan önceki terimler yaklaşık olarak $1 - 1/e^2 = 0{,}86$ ve $1 - 1/e^4 = 0{,}98$ olacaktır. O halde, sürecin $r = \log_2 (D - 1)$ düzeyinden bir ya da iki uyarlanımsal adım önce durma olasılığı çok düşük. Bu durumda,

$$r = \log_2 (D - 1) \tag{2.7a}$$

olduğu zaman, uyarlanımsal yürüyüşün ortalama r'inci adımda durma olasılığı çok yüksek. Bu durumda Denklem 2–7*a* bağıntısız sahalarda uyarlanımsal yürüyüşlerin beklenen uzunluğunun (r) *kısa* olduğunu ve uzaydaki her varlığa ait komşu sayısının $\log_2$ çarpımsal basamağına eşit olduğuna gösteriyor.

Weinberger (1988) ve Macken ve Perelson (1989) bu yürüyüşlerle ilgili daha ayrıntılı analizler yaparak yürüyüş uzunluklarının bütününün dağılımını incelediler ve benzer sonuçlara ulaştılar. Her ilerlemede yukarı doğru adımın yarı yoldan daha uzun olduğu uyarlanımsal adımlar gerçekleşmesi durumunda, yukarı doğru yarı yoldan daha kısa adımlarla karşılaştırıldığında bunlarda uyarlanımsal yürüyüşün güdük kalma olasılığı daha yüksek olduğu için, Denklem 2.7*a*'da optimumlara doğru yürüyüşler fazla uzun hesaplanmaktadır. Bu gibi dalgalanmalar hesaba katıldığında, uyarlanımsal yürüyüş uzunluklarının (r) tek mutant komşu sayısının doğal logaritmasına daha yakın olduğu ortaya çıkıyor. Bu özellik, yüksek derecede engebeli sahalarda çok fazla tepe olduğu için, herhangi bir noktadan tırmanılabilecek lokal tepelerin dizi uzayında çok yakınlarda olduğunu gösteriyor:

$$r \approx \ln(D - 1) \tag{2.7b}$$

Bir Optimuma Ulaşmak İçin Beklenen Süre Uzayın Boyutluluğuyla Orantılı. En alt sıradaki genotiple başlayan ve lokal optimuma tırmanan bir yürüyüşü ele alalım. Yürüyüşte her incelemede bir zaman birimini temel alarak, ardışık tek mutant komşuları (D) inceleyelim. Bu bir mutasyon olayına kadar geçen süreye denk geliyor, ama bu mutasyonların bütün komşuları sıralı bir düzen içinde incelemediğini göz ardı etmiş oluyoruz. Bu değişiklik yalnızca ufak bir fark yaratıyor.

Her ilerlemede uyarlanımsal yürüyüş en üst sıraya giden yolun ortalama yarısını adımladığına göre, ileri doğru her adımda uyum başarısı daha yüksek bir varyant bulmaya kadar geçen sürenin iki katına çıkması beklenecektir. Bu sonuç Feller'in (1971) klasik olasılık testindeki rekorlar teorisine denk düşüyor. İlk ileri adım bir birim süre sonra gerçekleşiyor; ikinci adım ortalama iki birim süre gerektiriyor; üçüncü adım da ortalama dört birim süre gerektiriyor. Bir lokal optimuma ulaşmak için beklenen ileri adım sayısı $\log_2 (D - 1)$'e eşit. Bu durumda söz konusu optimuma ulaşmak için bekleme süresinin (t_{op}) tam olarak şöyle olmasını bekleriz:

$$t_{op} = \sum_{l=0}^{\log_2 (D-1)} 2^l \qquad (2.8)$$

Eğer $\log_2 (D - 1)$ tam sayıysa, bu dizinin toplamı $D - 1$ olacaktır. Dolayısıyla, t_{op} tek mutant komşu sayısıyla ya da eşit ölçüde uzayın boyutluluğuyla orantılı olacaktır. Kuşkusuz bir optimuma ulaşma süresi, optimuma ulaşmadan önce denenen toplam mutant sayısına da eşdeğerdir.

Macken ve Perelson (1989) bu sonuçları yeniden türettiler şaşırtıcı bir olguyla daha karşılaştılar: Büyük *N ve K* değerlerinde, t_{op} başlangıçtaki uyum başarısından neredeyse bağımsızdı.

Kabul Edilen ve Denenen Mutasyon Oranı ln N/N'e eşit. Uyarlanımsal yürüyüşün uzunluğu kabul edilen mutasyon sayısına eşit olduğuna, zaman da denenen mutasyon sayısına eşit olduğuna göre, iki alelli durumlarda bunların birbirine oranı tam olarak $\ln N/N$ olur. Macken ve Perelson da (1989) aynı sonuca varıyorlar, ama bu sonuçların başlangıçtaki uyum başarısına hayli duyarsız olabileceğini ekliyorlar.

Herhangi Bir Genotip Lokal Optimumların Yalnızca Küçük Bir Bölümüne Tırmanabiliyor. En alt sıradaki genotipten uyum başarısı daha yüksek varyantlara doğru ilerleyebilecek dalların maksimum sayısına ilişkin bir tahmin yapılabilir: *D* sayıdaki komşularının uyum başarısı daha yüksektir. Tek bir ileri adımdan sonra bu ilk adımdaki varyantın komşularının ortalama $(D - 1)/2$ kadarı (yani neredeyse *D*/2'si) uyum başarısı daha yüksek olmaya devam ediyor. Bunu izleyen adımlarla, komşuların ortalama *D*/4'ünün, *D*/8'inin, ... uyum başarısı daha yüksek oluyor. Uyarlanımsal yürüyüşler yaklaşık $\log_2 (D - 1)$ adım boyunca devam edecektir. Ve bu dizi (D x $D/2$ x $D/4$ x ... D/D) en alt sıradaki varlıktan ulaşılabilecek, beklenen lokal optimum seçeneği sayısına ilişkin en büyük üst sınırı hesaplamamıza olanak veriyor. Bu sınır şöyle:

$$\frac{D^{\log_2 D}}{2^{(\log_2 D)(\log_2 D-1)/2}} \tag{2.9a}$$

$$\frac{D^{\log_2 D}}{D^{(\log_2 D+1)/2}} \tag{2.9b}$$

$$\frac{D^{\log_2 D}}{D^{(\log_2 D-1)/2}} \tag{2.9c}$$

Bu abartılmış bir sınır, çünkü yürüyüşlerdeki yakınsamaları göz ardı ediyor. Yine de en önemli noktaya işaret etmesi açısından yeterli: Bağıntısız sahalarda dallanan uyarlanımsal yürüyüşler toplam lokal optimum sayısının yalnızca ufak bir bölümüne ulaşabiliyor. Bu nedenle de lokus başına $A = 20$ alel olan ve $N = 64$ genetik lokus bulunan bağıntısız bir genotip uzayında en alt sıradaki genotipten erişilebilecek lokal optimum sayısının üst sınırı yaklaşık 10^{14} olur; buna karşılık, bağıntısız genotip uzayında toplam lokal optimum sayısı yaklaşık 10^{80}'dir. Bu da en alt sıradaki genotipten başlandığında bile 10^{80} lokal optimumun yalnızca 10^{14}'üne ulaşmanın mümkün olduğunu gösteriyor.

Bu özellik, ne kadar yoksul bir nokta olursa olsun herhangi bir başlangıç dizisinin tek mutant komşuları aracılığıyla lokal tepelerin yalnızca ufak bir bölümüne tırmanabileceği ve uyum başarısının sınırlı olacağı anlamına geliyor. New England'daki gibi, engebeli sahalarda "buradan oraya varamıyorsun."

Herhangi Bir Optimuma Genotiplerin Ufak Bir Bölümü Tırmanabiliyor. Bu bölümün üst sınırını hesaplamak yararlı olacaktır. Birincisi, sahada genel optimum olarak tek bir genotip bulunduğuna dikkat etmek gerekiyor. ("Bağlantıları" göz ardı ediyoruz.) İkincisi, uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşular üzerinden optimuma tırmanabilen genotip kümesiyle genel optimumun *uyum başarısı daha düşük* tek mutant *komşular* aracılığıyla aşağı doğru *inebileceği* genotip kümesinin birbirinin aynı olduğuna dikkat edilmeli. Bu durumda uyum başarısı en yüksek genotipin uyum başarısı daha düşük D sayıdaki tek mutant komşularına ulaşması mümkün. Bunların her birinin uyum başarısı daha düşük ortalama $D/2$ sayıda komşusu, bunların her birinin de uyum başarısı daha düşük ortalama $D/4$ sayıda komşusu olacaktır. Artık yakından tanıdığımız sav ışığında, bu süreç yaklaşık $\log_2 D$ adım boyunca devam edecektir. Dolayısıyla, genel optimuma tırmanabilecek toplam genotip sayısının üst sınırı için şu söylenebilir:

$$D + (D)\,(D/2) + (D)\,(D/2)(D/4) + (D)\,(D/2)(D/4)(D/8) + (D)\,(D/2)(D/4)\ldots(D/D)$$

Bu formül yalnızca D sayısı 2'nin kuvvetiyse ve bir üst sınırsa doğru sonuç verecektir, çünkü bir genotipin genel optimuma iki ya da daha fazla yoldan

tırmanmasının mümkün olduğu gerçeğini göz ardı ediyor. Ve genel optimuma tırmanabilecek genotip sayısı için bize şu matematik ifadeyi veriyor:

$$\sum_{i=1}^{\log_2 D} D^i 2^{-(i)(i-1)/2} \qquad (2.10a)$$

$N = 256$ lokus ve $A = 2$ alel bulunan genotipleri ele alalım. Genotip sayısı 22^{256} ya da yaklaşık 10^{77}'dir, ama bunlardan yalnızca 2^{29}'u ya da 10^{9}'u genel optimum genotipe tırmanabilecektir. Görüldüğü gibi, uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlardan geçmenin zorunlu olması durumunda genel optimuma tırmanabilen genotip sayısı çok düşük olur. Bu kısıtlama uyum başarısı daha yüksek varyantlardan geçilen uyarlanımsal yürüyüşlerin büyük çoğunluğunda varılan optimumların genel optimumun altında kalacağını düşündürüyor.

Genel optimuma tırmanabilen genotip sayısı için daha basit bir matematiksel ifade seçeneği kullanabileceğimi öneren D. Lane'e teşekkür ediyorum (özel iletişim). Rastgele bir sahada uyum başarısı daha düşük iki varyanta inebilen bir genotipi ele alalım, ortalama olarak bunların her biri uyum başarısı kendilerinden daha düşük tek bir varyanta inebilsin. Bu durumda başlangıçtaki bu genotip uyum başarısı daha düşük dört varyanta kadar inebilir. Oysa genel optimumdan aşağı doğru inişte kendisinden önce gelen varyantın aşağı doğru inişinde uyum başarısı daha düşük ortalama dört varyant, bundan önce gelende de uyum başarısı daha düşük sekiz varyant söz konusuydu ve bu genel optimumdan başlayan inişe kadar böylece devam ediyordu. Bunun sonucu şu:

$$\frac{4}{2} \times 2^1 \times 2^2 \times \ldots \times 2^M = \frac{4}{2} \times 2^{M(M+1)/2} \approx 2 \times 2^{\frac{M^2}{2}} \qquad (2.10b)$$

Formülde $2^M = D$ ve M genel optimumdan aşağı doğru adım sayısını gösteriyor. Bu ifadede toplam lokal optimum sayısı olan $2^D/(N + 1)$, $2^{2M}/(2^M + 1)$'e eşit ve fazla büyük olmayan $2 \times 2^{\frac{M^2}{2}}$ M değeriyle karşılaştırıldığında bile bu çok büyük bir sayı.

Bir Karmaşıklık Katastrofu: Karmaşıklık Arttıkça, Erişilebilen Tepelerin Yüksekliği Düşerek Ortalama Uyum Başarısına Yaklaşıyor. Şimdi de seçilimi sınırlandıran amansız bir yeni durumun ortaya çıkışını, karmaşıklık katastrofunu inceleyeceğiz. Bu duruma bileşenleri arasında birbiriyle çelişen ve sayıca giderek artan kısıtlamalarla karşı karşıya olan sistemlerde optimuma ulaşma çabası neden oluyor: Erişilebilen optimum sayısı giderek azalıyor, uyum başarısı tepeleri da alçalıyor.

K arttıkça birbiriyle çelişen kısıtlama sayısının arttığını daha önce gördük. Bu durumda, $K = 0$ ise her bir gen en değerli alelini diğer alellerin seçimlerinden bağımsız olarak benimseyebilir. $K = 1$ ise ve i ve j genleri birbirlerini etkiliyorlarsa, j geninde var olabilecek bütün alel seçenekleri bağlamında i için optimum alel seçeneği, i geninde var olabilecek bütün alel seçenekleri bağlamında j için optimum alel seçeneğiyle aynı olmayacaktır. Birbiriyle çelişen bu

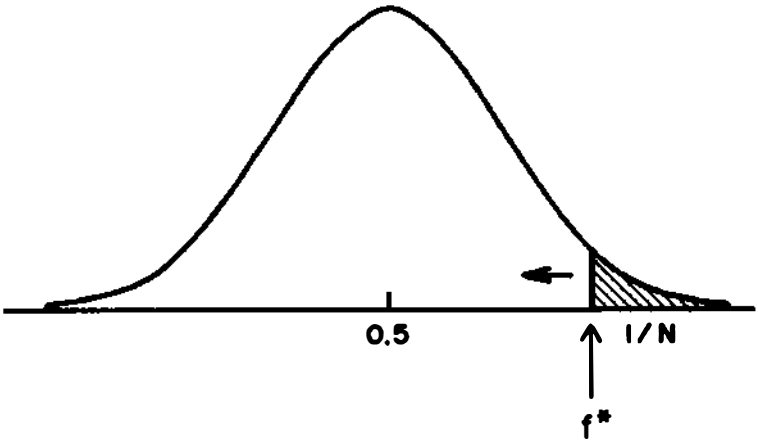
kısıtlamalar, genelde karşılıklı en iyi alel seçeneklerinin giderek azalma eğilimi göstermesine yol açıyor. *K* arttıkça kısıtlamalar ağı son derece karmaşıklaşıyor. *K* değerindeki artış *N* – 1 düzeyine geldiğinde, kısıtlamalar arasındaki çelişmelerin maksimum düzeye ulaşmasını, bunun sonucunda lokal optimumların daha düşük *K* değerlerine göre daha yetersiz bir düzeyde kalmasını bekleyebiliyoruz. Nitekim gerçekte olan da bu. Bu karmaşıklık katastrofunu önce bütünüyle rastgele sahalarda, limitte N değeri giderek artarken $K = N - 1$ noktasına ulaşılan noktada inceliyoruz. Aşağıda çok sayıda *K*'nin *N*'ye göre sabit oranda arttığı çok sayıda *NK* sahasında lokal optimumların uyum başarısının azalma eğiliminde olduğunu göstereceğim.

İleri sürdüğümüz fikri daha somut ve daha açık ifade etmek için, *NK* modelini biraz değiştireceğim ve rastgele uyum başarısı değerleri atarken bunları *tekdüze* dağılımdan değil de yalnızca *U şeklindeki dağılımın* –0,0 ile 1,0 arasındaki aşırı değerleri kapsayan aşırı ucundan alacağım. Basitlik açısından da yalnızca iki aleli olan genleri temel alacağım. Her bir genetik lokusun uyum başarısı katkısını belirlerken, $K + 1 = N$ lokustaki 2^N sayıdaki iki alel kombinasyonunun her birine o lokusun uyum başarı katkısı göz önüne alınarak ya 0,0 ya da 1,0 değeri atanıyor. Daha önce olduğu gibi, herhangi bir genotipin uyum başarısı *N* sayıdaki bütün lokusların ortalama katkısına eşit. Bu da her bir genotipin uyum başarısının, uyum başarısı katkıları 1,0 olan *N* sayıdaki lokusun yalnızca ufak bir bölümünü oluşturması anlamına geliyor. Bu durumda uyum başarısı değerlerinin genotipler arasındaki dağılımı, *N* sayıdaki rastgele x değişkenleri (x = 0,0 ya da 1,0) toplamının iki terimli (binom) dağılımı olacaktır. Bu dağılımın ortalaması 0,5'tir ve *N* büyüdükçe dağılım hızla Gauss dağılımına yaklaşacaktır.

Şu anda uyum başarısı yalnızca sıralı bir düzen içindeki bir sahayı ele almadığım, bu sahadaki uyum başarısı değerlerinin gerçek değerler olduğu ve 0,0 ile 1,0 arasında, tanımlanmış bir yayılım aralığından rastgele seçildiği gözden kaçırılmamalı.

Uyarlanımsal yürüyüşlerin uzunluğunu ele almanın basit bir yolu, bu yürüyüşlerin uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu sayısı beklentisi 1'in altına düşene kadar devam ettiğini varsaymak. Her bir genotipin *N* sayıda komşusu olduğuna göre, bu yürüyüşler genellikle beklenen uyum başarısı daha yüksek komşu oranı $1/n$ *sayısının* altına düşer düşmez sona erecektir.

Bir genotipin uyum başarısını temsil eden *f* değeri, *N* sayıda lokuslarından uyum başarısına 1,0 katkı yapanların oranını temsil ediyor. Tek mutant komşuların uyum başarıları rastgele olduğu için, beklenen uyum başarısı belli bir genotipten daha yüksek olan tek mutant komşu oranı, iki değerli (binom) dağılımın "sağ ucunda" o genotipin uyum başarısının üzerinde yer alma *olasılığına* eşit olur (Şekil 2.3). Ve *f* değeri arttıkça, örneğin 0,6'dan 0,7'ye çıkınca, bu artan uyum başarısının üzerinde yer alma olasılığı azalır. Yürüyüşler beklenen uyum başarısı daha yüksek komşu oranı $1/N$'e düşene kadar daha yüksek uyum başarısı değerlerine doğru devam eder (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 *Gerçek bir iki değerli (binom) dağılım ve büyük bir N değeri olan bağıntısız sahalarda Gauss yaklaştırımı yöntemiyle uyum başarısı değerlerinin dağılımı. Verilen herhangi bir uyum başarısı düzeyinde uyum başarısı daha yüksek komşu oranını temsil eden f, dağılımın sağ ucunda bu f noktasının üzerinde yer alan olasılıktır (taralı alan). Genellikle, uyarlanımsal yürüyüşler uyum başarısı daha yüksek komşu sayısı 1'in altına inince (f* noktasında) durur; şekilde görüldüğü gibi, bu da uyum başarısı daha yüksek komşu oranının 1/n sayısının altına düştüğü taralı alandır. N arttıkça, f* 0,5'e doğru gerilemektedir.*

Şimdi de *N* arttıkça, erişilebilir lokal optimumların uyum başarısı değerlerinin 0,5'e doğru gerilediğini göstereceğim. Merkezi limit teoremi büyük *N* değerlerinde uyum başarısının yaklaşık olarak normal dağılım gösterdiğini, ortalamasının 0,5, varyansının da 1/4*N* olduğunu gösteriyor. Yukarıdaki savları temel alırsak, erişilebilir bir lokal optimumun beklenen uyum başarısı (*f*) şu formülle hesaplanabilir:

$$\Pr(x > f) = 1/N \tag{2.11}$$

Burada *X*, ortalaması 0,5, varyansı da 1/4*N* olan bir normal dağılım göstermektedir. Eğer $f^* = f - 0{,}5$ ise ve

$$\int_y^\infty \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-u^2/2}\, du \tag{2.12a}$$

$$\approx \frac{e^{-u^2/2}}{y\sqrt{2\pi}} \tag{2.12b}$$

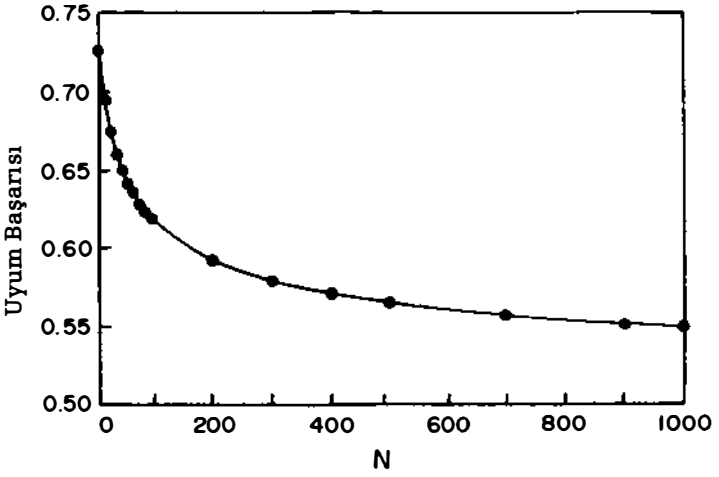
yaklaştırımı kullanılırsa, 2.11 Denklemiyle hesaplanan f^* değeri şu olacaktır:

$$(0{,}199\sqrt{N} / f^*)\,(e^{-2\,(f^*)^2 N}) = 1 \tag{2.13}$$

Makul düzeylerdeki *N* değerleri için bu ifade yeterlidir.

Denklem 2.13, gen sayısı (*N*) arttıkça erişilebilir optimumların yüksekliğinin azaldığını ve giderek seçilmemiş uyum başarısı ortalamasına doğru indiğini gösteriyor (Şekil 2.4). Görüldüğü gibi, bu sahalarda *N* arttıkça uyarlanımsal yürüyüşler karşı konulmaz bir biçimde daha yetersiz "sonuçlara" işaret ediyor.

Kanımca bu uyarlanımsal evrimin yüz yüze geldiği gerçekten temel bir kısıtlanma. Çok parçadan oluşan sistemlerde hem parça sayısı artıyor hem de parçalar arasındaki etkileşimler zenginleşiyorsa, parçalar arasındaki birbiriyle çelişen tasarım kısıtlamaları hızla artmaktadır. Birbiriyle çelişen bu kısıtlamalar optimizasyonda yalnızca giderek yetersizleşen uzlaşmalar gerçekleşebilecektir. Seçilim ne kadar güçlü olursa olsun, uyarlanımsal süreçler uyumluluk sahasının sunduğundan daha yüksek tepelere tırmanamaz. Yani bu sınırlılığı daha güçlü bir seçilimle aşmak mümkün değildir.



Şekil 2.4 *Karmaşıklık katastrofu. N arttıkça, lokal optimumlar için beklenen uyum başarısı (f*) uzayın ortalaması olan 0,5 değerine doğru azalıyor.*

Seçilim üzerinde böyle bir sınırlılık olması için ***normalleştirmenin*** zorunlu olduğu ve modelde normalleştirme varsayımının gelişigüzel benimsendiği ileri sürülebilir. Bununla birlikte, "parça başına maliyeti" de hesaba katarsak, normalleştirme türünden bir işlemin doğal ve genel kabul gören bir yaklaşım olduğu açık. Kaldı ki, birbiriyle çelişen kısıtlamaların uyarlanımsal evrimde çok genel bir sınırlılık oluşturduğu da açık. Karmaşık bir sistemin her bir parçasının maliyeti olacaktır. Örneğin, ek genler ve proteinler metabolik enerji gerektirecektir.

Somut bir örnek verirsek, *NK* modelinde uyum başarısını normalleştirmediğimizi ve parça maliyetlerini göz ardı ederek sistemin toplam uyum başarısını temel aldığımızı varsayalım. Bu durumda *N* arttıkça hem *N*'e eşit olan toplam karmaşıklık, hem de yine *N*'e eşit olan maksimum uyum başarısı olanağı sınırsız artacaktır. Bununla birlikte, genellikle giderek artan toplam maliyetler ulaşılabilecek uyum başarısını sınırlandıracaktır. $K = N - 1$ durumunda, *N* arttıkça biraz yavaş da olsa toplam uyum başarısı da artar. Ama parça başına maliyetin sabit olduğunu, böylece toplam maliyetin doğrusal olarak arttığını varsayalım. Belli bir noktada toplam maliyet toplam uyum başarısını artıracaktır. Bundan sonra karmaşıklıktaki artış –*N* artışı– artık kârlı olmayacaktır. Bu da ulaşılabilecek karmaşıklık düzeyinin yine de sınırlı olduğunu göstermektedir. Bir sonraki parça için uyum başarısındaki marjinal artış pozitif olmalıdır. Dolayısıyla, Denklem 2. 13'te ifadesini bulan, birbiriyle çelişen kısıtlamalar sonucunda ortaya çıkan karmaşıklık katastrofu karmaşık sistemlerin genel bir özelliğini oluşturuyor.

Bağıntılı Sahaların Ayarlanabilir NK Ailesi

NK modeli aşırı nitelikleri olan iki sahayı araştırmak için değil, birbirine göre ayarlanabilen bağıntılı bir düzenli sahalar ailesinin oluşturulmasına olanak verecek bir model elde etmek için oluşturuldu. Modelin temel parametrelerinin farklı değerleri temelinde sahaların istatistiksel niteliklerini araştırmak için, sayısal simülasyonlar gerçekleştirildi (Kauffman, Weinberger ve Perelson 1988; Weinberger 1989). Modelin başlıca dört parametresi şunlar: *N*, *K*, *K*'nin *N* içindeki dağılımı ve her bir *A* bölgesindeki alel sayısı. Beşinci parametre her bölgede $K + 1$ noktasında yer alan her bir alel kombinasyonu için uyum başarısı değerlerinin atanmasında temel alınan dağılım. Araştırdığımız nitelikler de şunlar:

- Lokal optimumların uyum başarısı
- Optimumlara doğru uyarlanımsal yürüyüş mesafeleri
- Bir yürüyüş sırasında her adımda uyum başarısı daha yüksek komşu oranındaki azalma
- Uyum başarısı daha yüksek bir varyant bulmak için ortalama bekleme süresi
- Lokal optimum sayısı
- Lokal optimumlar arasındaki benzerlikler
- Her bir lokal optimuma tırmanan yürüyüşlerden ilk genotipi farklı olanların sayısı, yani her bir optimumdaki çekici havzasının genişliği
- Sahadaki bağıntı yapısını gösteren bir ölçüt olarak, rastgele bir yürüyüşte karşılaşılan uyum başarıları arasında kendiliğinden oluşan bağıntılar

İlk dört niteliği anlamak için rastgele seçilen farklı *NK* saha örneklerinde sabit *N* ve *K* değerleriyle simülasyonlar oluşturuldu. Bu simülasyonlarda rastgele bir ilk genotipten ilk uyarlanımsal yürüyüşler başlıyor ve uyum başarısı giderek yükselen genotiplerin rastgele seçilmiş uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlarından geçilerek en yakın optimuma doğru tırmanılıyordu. Yürüyüşler model parametreleri için aynı değerler kullanılarak rastgele seçilmiş 100 farklı sahada gerçekleştirildi. Bildirilen sayılar her bir parametre değeri için 100 simülasyonda elde edilen sayıların ortalamasını temsil ediyor.

Bu sonuçların belki de en şaşırtıcı özelliği bu sahaların çoğunun *N* ve *K* dışında neredeyse hiçbir parametreye duyarlı olmaması.

Tablo 2.1'de her bir gene epistatik girdi (*K*) olarak her iki yanındaki komşularının (*K*/2) seçilmesi durumunda lokal optimumların ortalama uyum başarısı gösteriliyor. Sınır etkilerinden kaçınmak için, "dairesel" genomları ele alıyoruz. Her bir gen *A* = 2 alelle (0 ve 1) sınırlı. Tablo'da önce *K* = 0 durumunda optimumların uyum başarısının *N*'den bağımsız ve yaklaşık 0,66'ya eşit olduğu görülüyor. Bu beklentinin nedeni alele 0 ve alele 1 için uyum başarısı değerlerinin 0,0 ile 1,0 arasından rastgele seçilmesi. Sıra istatistiğinde uyum başarısı daha düşük olan alelin ortalama değerinin 1/3, uyum başarısı daha yüksek olan alelin ortalama değerinin de 2/3 olduğu görülüyor. Her bir nokta toplam uyum başarısına ek katkı yaptığı, toplam uyum başarısı da nokta başına düşen ortalama uyum başarısından başa bir şey olmadığı için, genel optimumun *N*'den bağımsız ve 2/3 olması gerekiyor. Benzeri bir akıl yürütmeyle, 0,0 ile 1,0 arasındaki tekdüze bir dağılımdan rastgele seçilme koşuluyla, gelişigüzel ama sabit sayıda *A* aleli ele alındığında, bu alellerden uyum başarısı en yüksek olanların ortalama uyum başarısı *A*/(*A* + 1) olacaktır.

TABLO 2.1 *Lokal Optimumların Ortalama Uyum Başarısı (En Yakın Komşu Etkileşimleri)*

	N				
K	**8**	**16**	**24**	**48**	**96**
0	0,65(0,08)*	0,65(0,06)	0,66(0,04)	0,66 (0,03)	0,66(0,02)
2	0,70(0,07)	0,70(0,04)	0,70(0,08)	0,70(0,02)	0,71(0,02)
4	0,70(0,06)	0,7 l(0,04)	0,70(0,04)	0,70(0,03)	0,70(0,02)
8	0,66(0,06)	0,68(0,04)	0,68(0,03)	0,69(0,02)	0,68(0,02)
16		0,65(0,04)	0,66(0,03)	0,66(0,02)	0,66(0,02)
24			0,63(0,03)	0,64(0,02)	0,64(0,01)
48				0,60(0,02)	0,61(0,01)
96					0,58(0,01)

*Parantez içindeki sayılar standart sapmalardır.

Tablo 2.1 $K = N - 1$ limitinde karmaşıklık katastrofunun gerçekten yaşandığını gösteriyor. Erişilebilir lokal optimumların uyum başarıları yüksek değerlerden başlıyor ve N ve K değerleri arttıkça geriliyor. Beklenen aynı karmaşıklık katastrofunun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini görmek için, noktaların uyum başarısına katkısının 0,0 ile 1,0 arasındaki tekdüze bir yayılım aralığından mı, yoksa bir başka dağılımdan mı seçildiğinden bağımsız olarak, 0,0'a ya da 1,0'e daha yakın değerleri tercih eden V–şeklindeki bir dağılımı ya da 0,5'e daha yakın değerleri tercih eden "kambur" dağılımı araştırdık. Bekleneceği gibi, bağıntısız sahada $K = N - 1$ olan limitte N ve K arttıkça optimumların uyum başarıları 0,5'e doğru geriliyordu (veriler gösterilmemiştir).

Tablo 2.1'in önemli üç özelliği daha var. Birincisi, K sabitken N artıyorsa, optimumların uyum başarıları düşmüyor. İkincisi, sabit küçük K değerlerinde ($K = 2$, $K = 4$, $K = 8$) optimumların uyum başarılarının $K = 0$'a göre daha yüksek olduğu görülüyor. Dolayısıyla, epistatik etkileşimin düşük olduğu durumlarda saha adeta buruşup sıradağlar oluşturarak en basit eklemeli Fujiyama sahasından daha yüksek optimum uyum başarıları oluşmasına fırsat veriyor. Üçüncüsü de bu tablo bize N'nin sabit bir oranı olarak K değeri arttıkça uyum başarısı değerlerinin de geçici olarak artabileceğini, ama sonunda *0,5'e doğru gerileyeceklerini* gösteriyor. Bu üçüncü nokta K değerinin N ile birlikte doğrusal olarak artması durumunda karmaşıklık katastrofunun ortaya çıkacağına işaret ediyor. Dolayısıyla, NK ailesinde N arttıkça optimumların uzay ortalamasına doğru gerilemesine yol açan sınırlılıkla karşı karşıya kalan çok geniş bir saha kümesi var. Buna karşılık, sabit küçük K değerleriyle N artışıyla ortaya çıkan karmaşıklık katastrofundan kaçınmanın mümkün olabileceği anlaşılıyor.

Optimum uyum başarılarının böyle N ve K değerlerine bağlı olması NK saha ailesinde başlıca iki rejim bulunduğunu düşündürüyor: (1) N arttıkça K küçük kalmaya devam ediyor ve 1 çarpımsal basamakla sınırlanıyor; (2) K değeri N ile birlikte artıyor ve N arttıkça K'de de N çarpımsal basamak kadar artış oluyor. İkinci durumda, karmaşıklık katastrofu ortaya çıkıyor. Buna karşılık, ilk durumda optimumlar yüksek olmaya devam ediyorlar. Bu iki rejimin birçok açıdan birbirinden farklı olabileceğini ve bu farklılıkların araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Tablo 2.2'de her bir lokus üzerinde epistatik etki yapan K genlerinin her lokus için bütünüyle rastgele seçilmesi durumunda da benzer sonuçlar elde edildiği görülüyor. Bu uygulamada dairesel genom kısıtlaması kaldırıldı ve epistatik etkilerde karşılıklılık öngörülmedi. Tablo 2.2'nin başlıca özelliği Tablo 2.1'le neredeyse aynı olması. Dolayısıyla, NK ailesinden bağıntılı sahalarda optimum uyum başarılarının büyük ölçüde N'ler arasında K dağılımına duyarsız olduğu sonucuna varıyoruz.

TABLO 2.2 *Lokal Optimumların Ortalama Uyum Başarısı (Rastgele Etkileşimler)*

	N				
K	**8**	**16**	**24**	**48**	**96**
2	0,70(0,06)	0,71(0,04)	0,71(0,03)	0,71(0,03)	0,71(0,02)
4	0,68(0,05)	0,71(0,04)	0,71(0,04)	0,72(0,03)	0,72(0,02)
8	0,66(0,06)	0,69(0,04)	0,69(0,04)	0,70(0,02)	0,71(0,02)
16		0,65(0,04)	0,65(0,03)	0,67(0,03)	0,68(0,02)
24			0,63(0,03)	0,65(0,02)	0,66(0,02)
48				0,60(0,02)	0,62(0,02)
96					0,58(0,01)

*Tablonun ana köşegeninde, $K = N$, gerçek K değeri $K - 1$'dir.

Tablo 2.3'te, Tablo 2.1'deki gibi K sayıda komşu temel alındığında, uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlardan geçen ortalama adım sayısı görülüyor. $K = 0$ olduğunda optimumlara yürüyüş mesafeleri yaklaşık $N/2$. $K = N - 1$ olduğunda ise yürüyüş mesafeleri ln N değerine yaklaşıyor. Bu sapma örneklemeyle ilgili etkilere bağlı olabilir. Böylece, yürüyüş mesafelerinin değişkenlik gösterdiğini ve N'e göre doğrusalken K arttıkça logaritmik arttığını anlıyoruz. Tablo 2.4'te Tablo 2.2'deki K değerlerinin rastgele seçilmesi durumunda benzer veriler görülüyor. Burada da, Tablo 2.3 ve 2.4 birbirine çok benziyor. Böylece, bir gen üzerindeki epistatik K etkilerinin komşulardan gelmesinin ya da N'leri rastgele etkilemesinin optimumlara yürüyüş mesafeleri açısından neredeyse hiç önemli olmadığı ortaya çıkıyor.

TABLO 2.3 *Lokal Optimumlara Ortalama Yürüyüş Mesafeleri (En Yakın Komşu Etkileşimleri)*

	N				
K	**8**	**16**	**24**	**48**	**96**
0	1,5(1,2)	8,6(1,9)	12,6(2,2)	24,3(3,4)	48,8(4,6)
2	4,1(1,9)	8,1(3,2)	11,2(3,1)	22,5(4,6)	45,2(6,6)
4	3,2(1,8)	6,6(2,5)	9,4(2,9)	19,3(3,9)	37,3(6,1)
8	2,7(1,5)	4,7(2,3)	7,7(3,0)	15,3(4,3)	27,7(5,3)
16		3,3(1,7)	4,8(2,1)	9,6(3,0)	19,3(4,2)
24			3,5(1,4)	7,4(3,0)	5,0(3,9)
48				3,9(1,9)	8,9(3,0)
96					5,1(2,4)

*Tablonun ana köşegeninde, $K = N$, gerçek K değeri $K - 1$'dir.

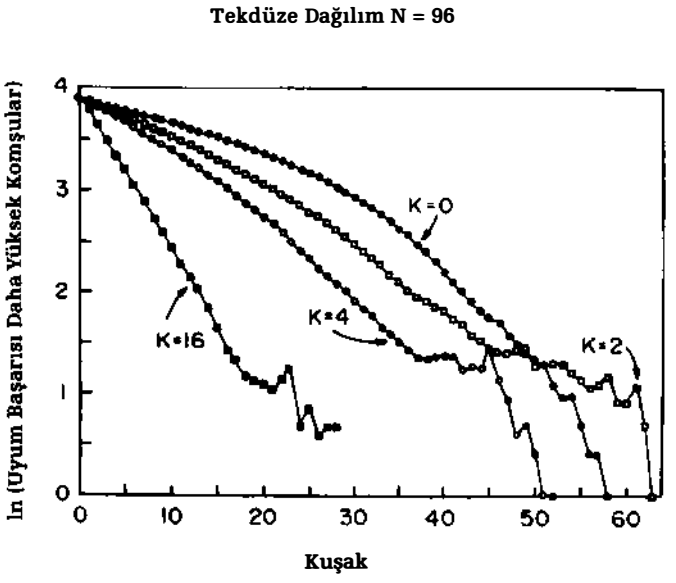
TABLO 2.4 *Lokal Optimumlara Ortalama Yürüyüş Mesafesi (Rastgele Etkileşimler)*

	N				
K	**8**	**16**	**24**	**48**	**96**
2	4,4(1,8)	8,1(2,8)	12,5(3,8)	26,5(5,1)	49,5(6,1)
4	3,6(1,8)	7,3(2,9)	10,9(3,3)	22,9(5,6)	44,5(7,9)
8	2,7(1,5)	5,3(2,5)	8,0(3,2)	17,0(4,3)	34,7(6,5)
16		3,3(1,7)	4,8(2,1)	10,1(3,4)	21,6(4,8)
24			3,5(1,4)	7,4(2,6)	16,0(4,3)
48				3,9(1,9)	9,3(2,6)
96					5,1(2,4)

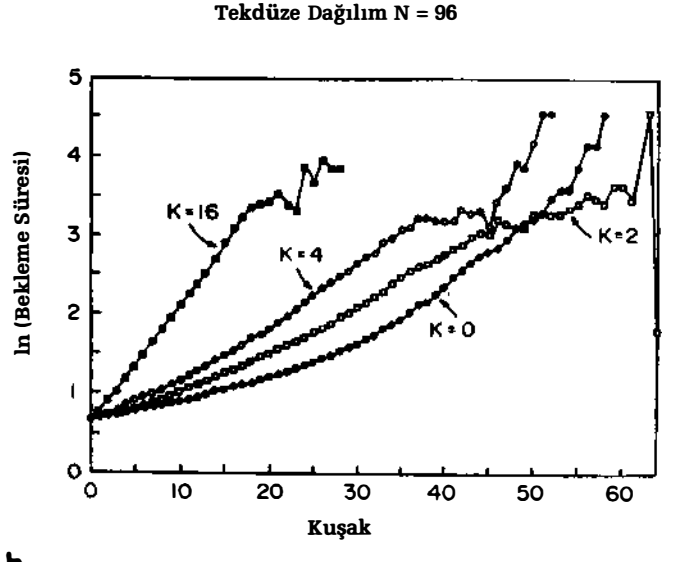
*Tablonun ana köşegeninde, $K = N$, gerçek K değeri $K - 1$'dir.

Yürüyüşler optimumlara doğru ilerledikçe uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu sayısı sıfıra doğru geriliyor. Uyum başarısı daha yüksek böyle bir varyant bulana kadar geçmesi beklenen süre de uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu oranıyla ters orantılı. Şekil 2.5*a*'da uyum başarısı daha yüksek ortalama mutant sayısının doğal logaritması, Şekil 2.5*b*'de de komşu K olguları temelinde K arttıkça, $N = 96$ olana kadar bekleme süresinin doğal logaritması görülüyor. Krandom'un verileri de buna benziyor. Dikkat ederseniz, $K = 0$ olduğunda uyum başarısı daha yüksek komşu oranı yavaşça azalıyor ve K arttıkça oran daha da hızlı azalmaya başlıyor. Dahası, $K = 2$ ya da daha yüksek olduğunda, atılan her ileri adımda uyum başarısı daha yüksek komşu oranı neredeyse sabit bir oranda düşüyor. Bir başka deyişle, $K > 2$ için uyum başarısı daha yüksek komşu oranında yaklaşık olarak üstel bir düşüş gözlemleniyor. K değeri bütünüyle rastgele bir sahanın beklenen limitine ($\log_2$) doğru arttıkça, eğim de artıyor. Eğimin $K = 2$ için bile log cinsinden yaklaşık olarak doğrusal bir eğilim göstermesi ilginç bir bulgu, çünkü bu durumun engebeli sahaların genel bir özelliği olduğunu, bunun oldukça yüksek düzeyde bağıntılı olmaya devam eden sahalarda bile geçerli olduğunu düşündürüyor.

Şekil 2.6*a–d*'de lokal optimumların tek mutant komşularının yer aldığı uyumluluk sahasının engebelilik düzeyi inceleniyor. Daha net ifade edersek, lokal optimumlara doğru ilerleniyor, ardından da bu optimumların bütün tek mutant varyantlarının uyum başarısı değerlendiriliyor. Bu süreçte K arttıkça sahaların daha bağıntısız hale geleceğini bekliyorduk. Dolayısıyla, yüksek K değerlerinde için uyum başarılarında gözlemlenen optimumlardan düşüşlerin, K değerlerinin düşük olduğu daha düz sahalardaki düşüşlerden daha hızlı olacağını düşünüyorduk. Nitekim bu açıkça görülüyor ve optimumlara iniş doğrultusunda etki yapan seçilim gradyanlarının, daha düz sahalarla karşılaş-



a

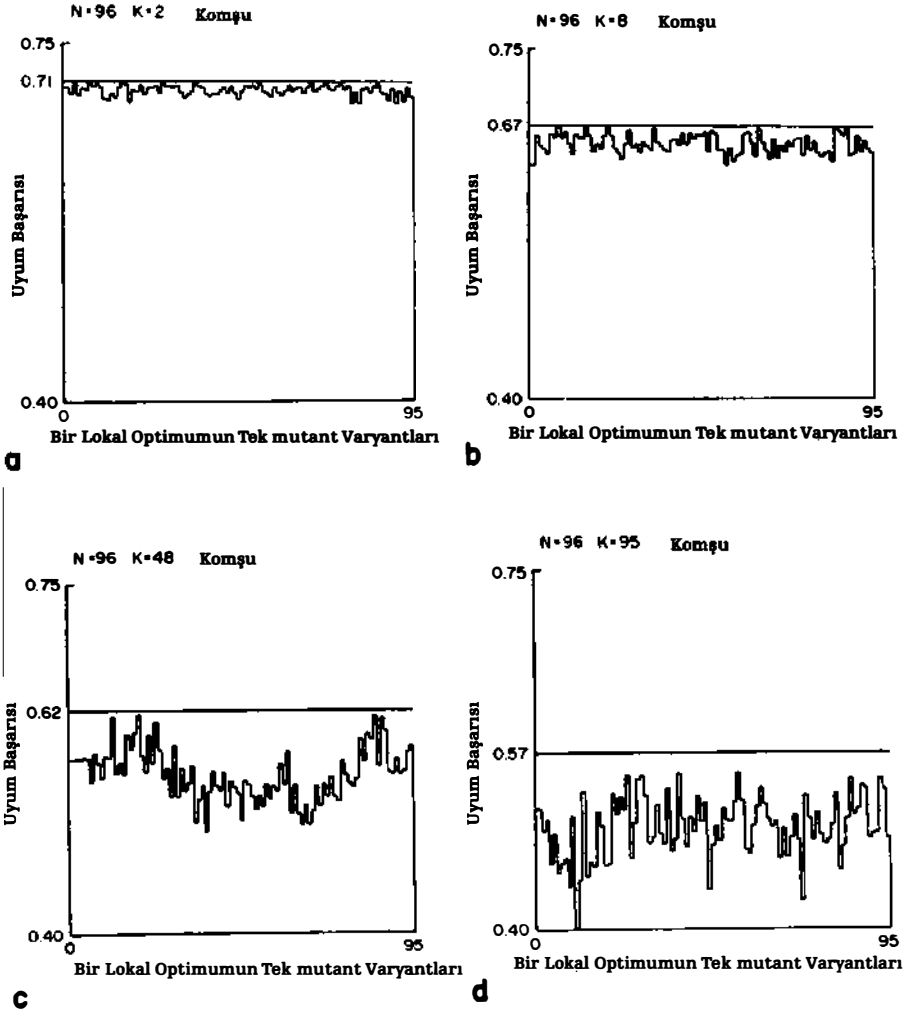


b

Şekil **2.5** *(a) N = 96 ve çeşitli K değerlerinde lokal optimumlara doğru yürüyüşlerin her adımında uyum başarısı daha yüksek komşu oranının doğal logaritması. Her bir eğri aynı N ve K değerlerine sahip sahalardaki 100 yürüyüşün ortalamasını temsil etmektedir. (b) Her bir uyarlanımsal adımda uyum başarısı daha yüksek komşu bulmak için geçen sürenin doğal logaritması.*

tırıldığında engebeli sahalarda daha dik seyrettiğini düşündürüyor. Gradyanlardaki bu değişkenliğin popülasyonların bu gibi sahalara nasıl uyum yaptığını etkileyeceği de açık; aşağıda bu konuyu tartışacağız. *K* değerinin rastgele seçildiği sahalardaki *K* artışlarında da benzer sonuçlar elde ediliyor.

NK sahalarının yukarıda belirtiğimiz niteliklerinden beşinci, altıncı ve yedincisi yerel olmayan özellikler. Bu nitelikleri araştırmak için, rastgele özgül bir *NK* sahası seçtik ve uzaydaki herhangi bir genotipten başlayarak lokal op-



Şekil **2.6** *N = 96 NK sahalarındaki engebeliliği gösteren bu şekilde, K değerinin giderek arttığı tek bir sahada rastgele bir lokal optimumun tek mutant 96 varyantının hepsinin uyum başarısı görülüyor. (a) K = 2; (b) K = 8;(c) K= 48; (d) K= 95.*

timumlara doğru uyarlanımsal yürüyüşler gerçekleştirdik. Lokal optimum sayısını belirlemek için arayışlarımız ya artık yeni bir optimum keşfedilmediği noktaya kadar ya da 10 bin optimum keşfedilene kadar sürdürüldü. Böyle algoritmalarda karşılaşılan başlıca sorun çekici havzası çok dar olan optimumların gözden kaçma olasılığı. Dolayısıyla, havza genişliklerinin dağılımı açısından örneklemede yanlılık oluyor. Bu nedenle, bu arayışlarımızda sayı olarak tahmini değerler kullandık. Tablo 2.5 *K* seçimlerine ve farklı *N* ve *K* değerlerine ait bir araya getirilmiş sonuçlar görülüyor.

TABLO 2.5 *Optimum sayıları*

	N	
K	**8**	**16**
2	5*	26
4	15	184
7	34	
8		1109
15		4370

*Bütün değerler 20 sahanın ortalamalarıdır.

K = 2 Sahaların Merkezinde Kütlesel Merkez Tarzında Yoğun Bir Merkezi Kümelenme

NK saha ailesinin en şaşırtıcı özelliklerinden biri, *K* değerinin küçük olduğu iki alelli durumlarda genotip uzayında lokal optimumların rastgele dağılım göstermek yerine birbirine yakın bir yerleşim göstermesi. Uyumluluk sahasının genel yapısı böylece oluşuyor. Daha net ifade edersek, *en yüksek optimumlar birbirlerine en yakın olanlar*. Lokus başına yalnızca iki aleli (1 ya da 0) olan iki genotip arasındaki doğal mesafe Hamming mesafesi olarak adlandırılıyor ve alellerin farklılık gösterdiği pozisyon sayısına denk düşüyor. Yani (00000) ve (10000) arasındaki Hamming mesafesi 1 oluyor. Genotip uzayında lokal optimumlar rastgele dağılım gösterse, iki lokal optimum arasındaki ortalama Hamming mesafesi *N*/2 olurdu. Ayrıca, bulunan optimumlar arasında uyum başarısı en yüksek olan lokal optimumla ikinci en yüksek lokal optimum arasındaki Hamming mesafesi de ortalama *N*/2 olurdu. Oysa küçük *K* değerleri için bunun geçerli olmadığı açık ve bu durum nokta başına düşen epistatik *K* etkilerinin o noktaya komşu olmasından ya da *N* arasında rastgele bir dağılım göstermesinden bağımsız. Şekil 2.7'de lokal optimumların uyum başarıları ile bulunan en yüksek optimumla aralarındaki Hamming mesafesi arasındaki bağıntı görülüyor. Şekilde *K* değerinin küçük olduğu durumlarda, örneğin *K*

= 2 olduğunda en yüksek optimumların şaşırtıcı ölçüde birbirlerine en yakın mesafede durduğuna dikkat edin. Dahası, uyum başarısı en yüksek optimumla aralarındaki Hamming mesafesi arttıkça optimumların uyum başarısı giderek azalıyor. Görüldüğü gibi, sahada genel bir düzen oluşuyor. Tıpkı Alp dağları gibi, bu sahamızdaki genotip uzayında da *Kütlesel Merkez* tarzında yüksek tepelerden oluşan yoğun bir merkezi kümelenme gözlemleniyor ve elverişli bütün optimumlar orada yer alıyor. *K* değeri arttıkça bu bağıntı ortadan kalkıyor ve bu süreç komşuluğa dayalı *K* değerlerine göre (Şekil 2.7*d–f*) rastgele dağılan *K* değerlerinde (Şekil 2.7*a–c*) daha hızlı gerçekleşiyor. Altıncı bölümde bu fenomeni biraz açıklamaya çalışacağız.

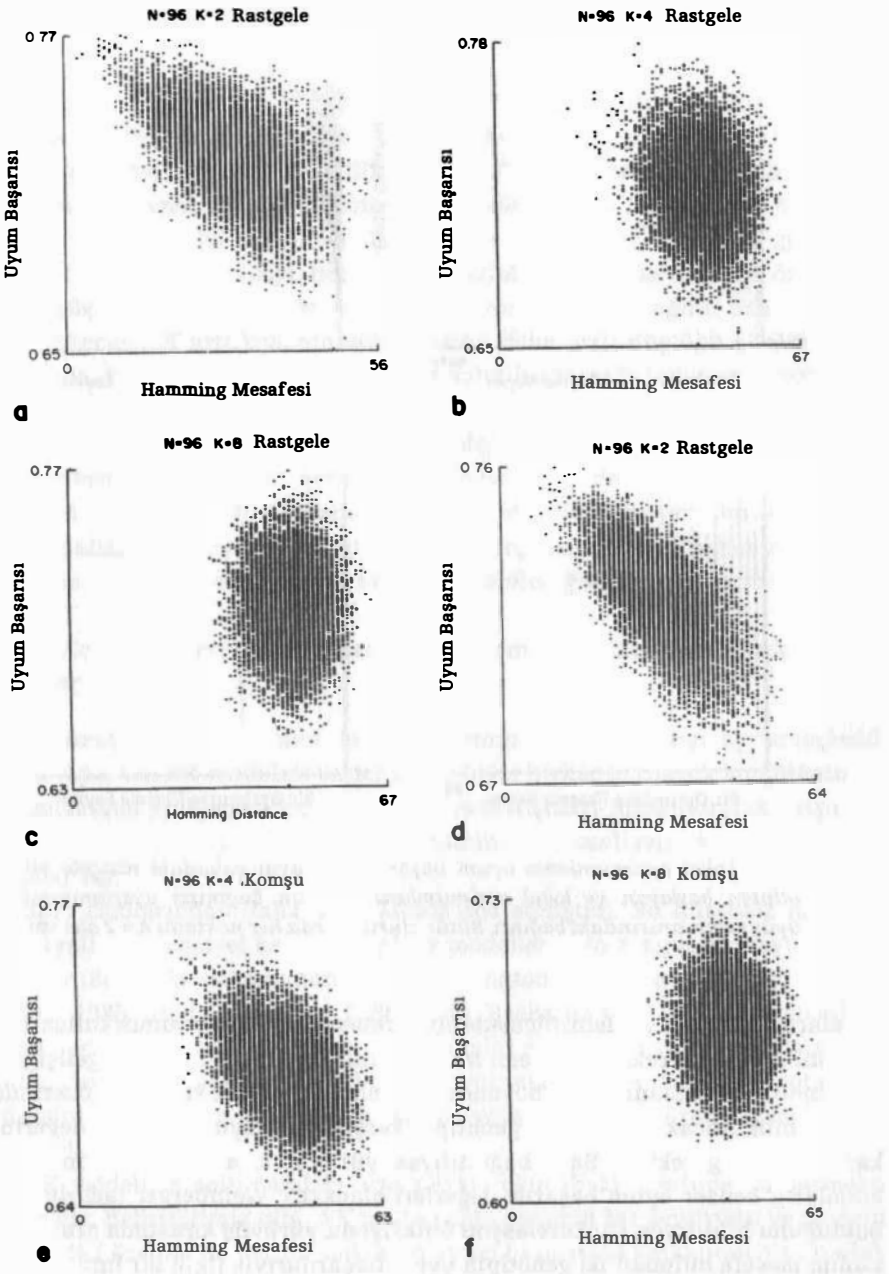
NK saha ailesinin bize bir sürprizi daha var: Tek tek optimumlara doğru tırmanan havza genişliklerinin dağılımı hiç düzgün olmayabiliyor. Bazı havzalar muazzam boyutlara ulaşıyor. Ayrıca, *K* değerinin küçük olduğu durumlarda en yüksek optimumların en geniş havzaları olması doğrultusunda bir eğilim gözlemleniyor. Şekil 2.8'de bu fenomenler gösteriliyor. Görüldüğü gibi, bu sahalarda *Kütlesel Merkez* tarzındaki genel düzen, birbirine en yakın optimumların eşzamanlı olarak hem en yüksek optimumlar olmasıyla hem de en geniş beslenme havzalarına sahip olmalarıyla ortaya çıkıyor. Öte yandan bu durum yüksek bir lokal optimumun diğer iyi lokal optimumların nerede olduğu konusunda bilgi sahibi olduğu anlamına geliyor. Ayrıca, iki yüksek lokal optimum arasındaki bölge daha da yüksek lokal optimumlar aramak için iyi bir bölge oluyor. Aşağıda bu karşılıklı bilginin engebeli ve bağıntılı uyumluluk sahalarında bu genetik rekombinasyonun arayış stratejisi olarak büyük önemi üzerinde duracağım.

Son olarak da Şekil 2.8'de *N*'ye göre *K* arttıkça en yüksek optimumların en geniş beslenme havzalarına sahip olma eğiliminin azaldığına dikkat edilmeli. Ama en düşük *K* değerlerinde bile çok geniş bazı havzalar varlıklarını koruyorlar. Bunun nedenleri açıklanabilmiş değil.

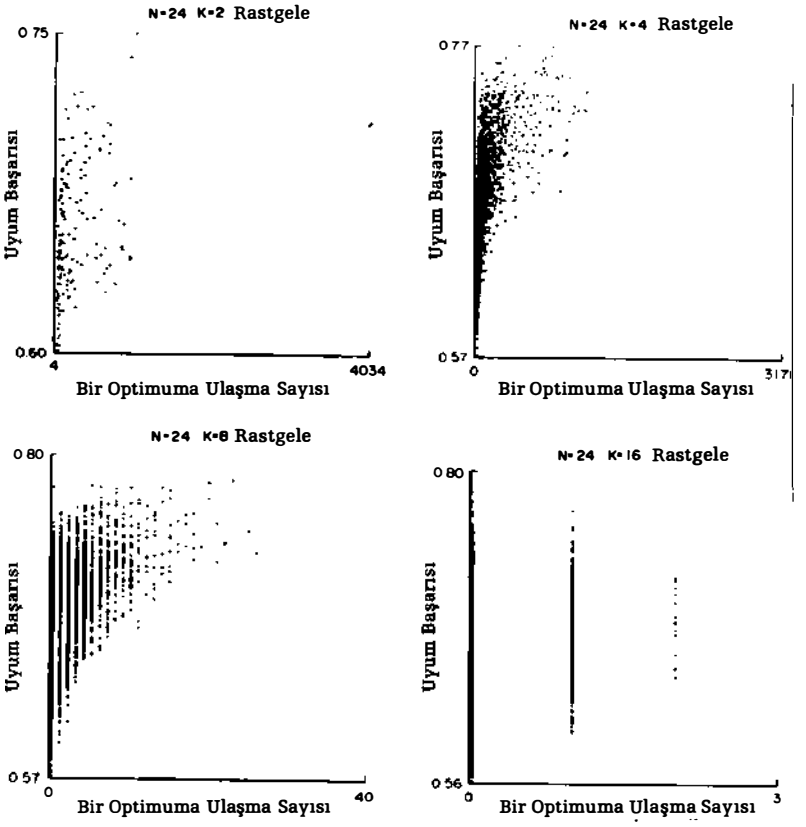
Burada verilen sonuçlar her bir gende iki alel bulunan durumlarda geçerli. Nokta başına düşen alel sayısının daha fazla olduğu durumlar hakkında daha az bilgi var. Ama *K* arttıkça karmaşıklık katastrofunun gerçekleşmeye devam ettiğini ve yüksek optimumlardaki geniş beslenme havzaları olma eğiliminin düşük K değerlerinde de korunduğunu biliyoruz. Bununla birlikte, çok sayıda alel seçeneği bulunması durumunda düşük K değerlerinde yüksek optimumlar birbirine yakın olmuyor.

Uyumluluk Sahalarında Bağıntı Yapısının Ölçümü

Sahaların sekizinci istatistiksel niteliği Weinberger'e ait bir işlemle incelendi (kişisel iletişim). Bu bölümün başlarında bağıntılı uyumluluk sahalarını bir noktadaki uyum başarısı değerinin komşu noktaların uyum başarılarına aşağı yukarı benzediği sahalar olarak tanımlamıştım. Weinberger (1991) uyumluluk



Şekil **2.7** *Lokal optimumların uyum başarılarıyla bulunan uyum başarısı en yüksek lokal optimum olan Hamming mesafeleri arasındaki bağıntı. Bütün durumlarda her noktada A = 2 alel var. (a–c) Her bir noktayı etkileyen K noktaları N arasından rastgele seçildi. (d–f) Her bir noktayı etkileyen K noktaları yan komşular.*



Şekil **2.8** *Lokal optimumların uyum başarılarıyla aynı sahadaki rastgele bir genotipten başlayan ve lokal optimumlara ulaşılan bağımsız uyarlanımsal yürüyüş sayısı arasındaki bağıntı. Bütün durumlarda her noktada A = 2 alel var.*

sahalarının bağıntı yapısını ölçmede otokorelasyon fonksiyonunun kullanılabileceğini dile getirerek, bu yöntemi *NK* modeline uyguladı. Ona göre gelişigüzel bir genotipten başlanıp saha boyunca rastgele tek mutant komşular üzerinden ilerlenebilir. Ancak her adımda genotipin karşılaşılan uyum başarısı değerinin kaydedilmesi gerekiyor. Saha bağıntılıysa, yürüyüş sırasında birbirine yakın adımların benzer uyum başarısı değerleri olacaktır. Weinberger tam da bunu bulduğunu bildiriyor. Otokorelasyon fonksiyonu yürüyüş sırasında aralarında *s* adım mesafe bulunan iki genotipin uyum başarılarıyla ilgili bir formül:

$$R(t,s) = E(f_t \times f_{t+s}) - E(f_t) \times E(f_{t+s}) \,/\, \text{varyans}\,(f) \qquad (2.14)$$

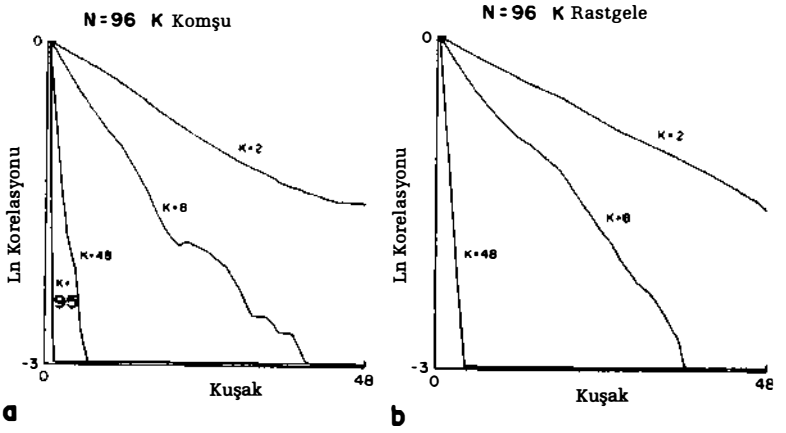
Burada E beklenen ya da ortalama değeri, f_t genotipin t'inci adımdaki uyum başarısını, f_{t+s} ise genotipin yürüyüşte s adım daha sonraki uyum başarısını temsil ediyor. Weinberger Denklem 2.14'ü, rastgele 2048 adımlık bir yürüyüşte aralarında s genotip mesafe bulunan olası $2048 - s$ genotip çiftinin hepsini göz önünde tutarak hesaplıyor. Şekil 2.9'da elde ettiği sonuçlar gösteriliyor. Göz önüne alınması gereken ilk özellik sahanın $K < 95$ durumunda bağıntılı olması, ancak, bekleneceği gibi bütünüyle rastgele $K = N - 1$ sahasında bağıntısız olması. İkincisi, dizi uzaylarındaki rastgele yürüyüşler sırasında genotipler arasındaki mesafe arttıkça, her bir K değerinin otokorelasyonunda önce üstel bir düşüş gözlemleniyor. Böylece, her sahanın doğal bir bağıntı uzunluğu oluyor. Üçüncüsü, K arttıkça, otokorelasyonun daha hızlı düştüğü görülüyor. Bu durumda, K arttıkça uzayda aralarında sabit bir mesafe bulunan genotiplerin uyum başarıları giderek daha bağıntısız olmaya başlıyor. Weinberger eğer bu nitelikler *NK* modelinde uyum başarısı değerlerini belirlemede temel alınan dağılımların ayrıntılarına genellikle duyarsızsa ya da daha genel olarak *NK* modelinin de bir örneğini oluşturduğu geniş bir yelpazede yer alan istatistiksel Gauss sahalarına duyarsızsa, bu durumda birçok uyumluluk sahasında otokorelasyon fonksiyonunun yararlı bir ölçüt olabileceğini ileri sürüyor.

Diğer Kombinatoryal Optimizasyon Problemleri ve Bunlara Denk Düşen Sahalar

Bu bölümde engebeli uyumluluk sahalarının yapısını tartışmayı amaçladık. Bunu yaparken *NK* modelini temel aldık. Diğer birkaç karmaşık kombinatoryal optimizasyon probleminden söz ederek bu tartışmayı sonlandırmak istiyorum. Bu örneklerin her birinde uyum başarısının ya da maliyetin karmaşık olduğu sahalar var.

Spin camlarından daha önce kısaca söz etmiştim. Bu düzensiz manyetik materyaller potansiyel karmaşık yüzey modelleri için zengin bir kaynak oluşturuyor (Edwards ve Anderson 1975; Sherrington ve Kirkpatrick 1975; P. W. Anderson 1985; Binder ve Young 1986; Stein, Baskaran vd. 1987). Bu sistemlerin analizinde lokal minimum sayısı, minimumlar arasındaki spin örtüşmeleri, minimumlar arasındaki potansiyel bariyer yükseklikleri ve spin camı potansiyel yüzeyini araştırırken sonlu sıcaklıklarda yavaş gevşeme süreleri gibi konular üzerinde duruluyor.

NK modeliyle spin camları arasındaki yakın ilişki üzerinde de durmakta yarar var. Belirttiğimiz gibi, *NK* modeli spin camının bir versiyonu ve modelin ayırt edici özelliği de her bir noktanın uyum başarısına katkısının o noktadaki "alel" ile ilişkili terimlerin, artı o alelin kendisini etkileyen K sayıdaki diğerleriyle çift oluşturma yönündeki toplam etkileşimini gösteren terimlerin, artı K + 1 noktalarındaki üçlü kombinasyonları gösteren terimlerin, artı bütün "K–sal" kombinasyonları gösteren terimlerin toplamı şeklinde ifade edilmesi. Bu versi-



Şekil 2.9 Engebeli bir sahada N'e göre K değerinin farklılık gösterdiği rastgele yürüyüşler sırasında karşılaşılan konfigürasyon çiftlerinde uyum başarısı otokorelasyon fonksiyonu. (a) K noktaları komşulardan oluşuyor. (b) K noktaları rastgele seçilmiş.

yon Gross ve Mezard (1985) tarafından ele alınan ve spinler arasında mümkün olan bütün *K*–sal etkileşimlerin toplanması yoluyla elde edilen bir Hamilton enerji yüzeyini inceleyen spin camı modeliyle yakından ilişkili. Gross–Mezard modelinin engebeli sahalarda moleküler evrimi incelemek üzere Amitrano, Peliti ve Saber (1991) tarafından sunulan modelle neredeyse aynı olduğu söylenebilir. *K* değeri *N*'ye yaklaştıkça Gross–Mezard spin camının limiti Derrida'nın rastgele–enerji spin camı modeli oluyor (1981). Aslında rastgele–enerji modeli, $K = N - 1$ limitinde *NK* modeline eşit. Bu da bu sınır durum için elde ettiğimiz sonuçların istatistiksel fizikte buna denk düşen model için de geçerli olduğunu gösteriyor.

En ünlü kombinatoryal optimizasyon problemi gezgin satıcı problemi (GSP). Geziye *N* kentten birinden başlanıyor, diğer kentlerin hepsine gidiliyor ve toplam yolun en kısa olduğu kent sırası izlenerek ilk kente dönülüyor. Böyle basitçe ifade edilebilen bu problemin çözümü çok zor (Lin ve Kernighan 1973; Johnson ve Papadimitriou 1985; Kirkpatrick ve Toulouse 1985; Brady 1986; Kauffman ve Levin 1987). Bugünkü bilgilerimiz ışığında, bütün olarak optimum turun hangisi olduğunu bulmanın tek yolu mümkün olan bütün turların incelenmesi. İlk kentin seçimi göz ardı edilirse, en kısa yol *N* kentten geçen herhangi bir tur, gerçekleşmesi mümkün olan *N*! permütasyondan biri olabilir. Dolayısıyla, *N* arttıkça giderek daha da zorlaşan bu zahmetli arayış sonunda hızla patlama noktasına varıyor. GSP paradigmatik bir polinomiyal olmayan ("NP") tam problem oluşturuyor (Lin ve Kernighan 1973).

Turlar "tek mutant" komşu turların yan yana yer aldığı bir "tur uzayında" gerçekleşebilir ve bu turlar bir kent çifti arasındaki bağın niteliğinin değiştirilmesiyle birbirinden farklılaşır. Uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu turlardan geçen bir uyarlanımsal yürüyüş bir turdan başlar ve uyum başarısı daha yüksek komşulardan geçerek bir lokal optimuma ulaşır. Bu şekilde bulunan optimumların kabaca bir Gauss dağılımı gösterdikleri ve bunların optimum turlar olmaktan uzak olduğu bildiriliyor (White, Solla ve Sorkin 1986).

Silikon çipler arasındaki bağlantıları minimum düzeye indirme çabaları sırasında da GSP benzeri problemlerle karşılaşılıyor (Kirkpatrick, Gelatt ve Vecci 1983; Anderson 1985). Bu türden diğer bir problem de çizgilerle bir nokta kümesini birbiriyle bağlantısız iki nokta kümesine, her bir küme yalnızca diğer kümenin üyeleriyle bağlantılı olacak tarzda bölümleyen bir grafik oluşturma problemi (Anderson 1985; Stadler ve Happel 1992).

Bu problemlerde optimum sonuçlara nasıl ulaşılabileceği konusundaki kapsamlı araştırmalara ve iyi ya da kötü çalışılmış çok büyük sayıda karmaşık kombinatoryal optimizasyon problemi bulunmasına rağmen, bu sahaların yapısına ilişkin literatür yeni yeni oluşmaya başladı (Stadler 1992; Stadler ve Schnabl 1992).

Bağıntılı *NK* saha ailesi bu ailelerden yalnızca biri. Bu ailelerin temelini oluşturan az sayıda bağıntılı saha mı olduğu yoksa bu türden birbirinden farklı son derece büyük sayıda aile mi bulunduğu sorusu henüz yanıtlanmış değil. Bu, yeni çalışmalarda araştırılması gereken kritik bir soru. Temel nitelikte az sayıda bağıntılı saha bulunabileceği umudu, birçok istatistik alanında az sayıda temel dağılımın önemli olduğunun kanıtlanmış olmasına dayanıyor. Sonunda az sayıda bağıntılı saha ailesi bulunduğunu keşfedersek, verilen herhangi bir bağıntılı engebeli sahaya ait az sayıda parametreyi ölçerek bu sahanın hangi aile içinde olduğunu ve mutasyon/seçilim ya da diğer süreçleri temel alan uyarlanımsal stratejilerle en iyi nasıl optimize edilebileceğini bulmamız mümkün olabilecek. Bu sorunun yanıtı ne olursa olsun, *NK* ailesinin aşırı basitliği temel nitelikte az sayıda önemli bağıntılı saha bulunabileceği umudumu belli ölçüde inandırıcı kılıyor.

Çok sayıda karmaşık kombinatoryal optimizasyon probleminin birkaç parametre yardımıyla engebeli *NK* sahaları ailesine eşlenmesinin mümkün olduğuna işaret eden bazı ipuçları var. Geçtiğimiz dönemde Weinberger (kişisel iletişim) uyumluluk sahalarında otokorelasyon ölçümlerini (üçüncü bölümde ayrıntılı olarak üzerinde duracağımız) çok zor görünen bir probleme, model RNA dizilerinde RNA katlanma kararlılığına uyguladığını bildiriyor. Araştırmacı model RNA kararlılık sahasının otokorelasyon yapısının *NK* modeli aracılığıyla $N = 70$ uzunluğundaki RNA dizilerinde efektif 8 K değerine denk geldiğini bulmuş. Bu parametreleri ve *NK* modelini kullanarak, model RNA dizi uzaylarında katlanma kararlılığı açısından gözlemlenen lokal optimum sayısını öngörebildiğini belirtiyor. Weinberger (1991) son olarak da geniş kapsamlı

bir saha sınıfının hiç değilse nitelikleri açısından orta *K* değerlerdeki *NK* sahalarıyla betimlenebileceğini düşünüyor. *NK* sahalarının AR(1) sahaları adı verilen, bütün bağıntıların uzaydaki komşu noktalar arasındaki bağıntılarca belirlendiği bir sınıfın ortak özelliklerini yansıtan bir üyesi olduğunu gösteriyor. Bu durumda, büyük sahalarda gerçekleştirilen rastgele yansız bir yürüyüşte elde edilen uyum başarısı değerleri dizisinin AR(1) (Ornstein–Ulenbeck) süreci olması gerekiyor. Bunlar Aynı zamanda birinci dereceden Markov süreçleri olan bu süreçler en genel, rastgele durağan Gauss süreçleri. Karmaşık kombinatoryal optimizasyon problemlerinde bu türden süreçlerle sıkça karşılaşılıyor (Sorkin 1988); gezici satısı problemi de bunlardan biri (Stadler ve Schnabl 1991).

Model bir RNA katlanma problemi olan gezici satısı problemini ve benzerlerini AR(l) sahalarına ve AR(l) saha ailesinin ortak özelliklerini yansıtan bir üyesi olan *NK* modeline eşlenmesinin başarılabilmesi, *NK* modelinin istatistiksel niteliklerinin geniş bir yelpazede yer alan diğer karmaşık maliyet alanlarının özelliklerini tahmin etmede kullanılabileceğini düşündürüyor.

ÖZET

Bu bölümde engebeli uyumluluk sahaları kavramı tanıtıldı. Uyarlanımsal evrimin moleküler ve morfolojik temellerinde de bu sahaların bulunduğu kuşku götürmez. Bu sahaların yapısını incelemek için, organizmaların bir bütün olarak ortamlarına uyum başarısı tartışmasından özenle kaçındım. Bunun yerine uyum başarısını dar anlamda, örneğin peptidlerin özgül bir antikor molekülüne bağlanma kapasitesi ya da proteinlerin standart koşullarda özgül bir reaksiyonu katalize etme kapasiteleri biçiminde tanımladım.

Bu bölümdeki başlıca tartışmada protein uzayı türünden dizi uzaylarına denk düşen tek tek uyumluluk sahalarının beklenen yapısı üzerinde duruldu. Bu noktada, evrim belli bir işlev açısından uyum başarısı düşük proteinlerden başlayıp o işlev açısından uyum başarısı yüksek proteinlere doğru ilerleyen bir uyarlanımsal yürüyüş olarak ele alınabilir. En basit durumda yürüyüşler olanaklar uzayında uyum başarısı görece yüksek tek mutant varyantlardan lokal optimumlara doğru ilerliyor. Analizimizde bu türden yürüyüşlerin uyumluluk sahalarının engebeliliğine bağlı istatistiksel özelliklerine odaklandık. Uyarlanımsal yürüyüşlerin başlıca özellikleri arasında lokal optimum sayısı, bir yürüyüşte lokal optimuma ulaşana kadar atılan adım sayısı, yürüyüşte denenen ortalama mutant sayısı, yürüyüşte kabul edilen ortalama mutant sayısı, bir uyarlanımsal yürüyüş sırasında lokal optimumlara ulaşıldıkça uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşu sayısının sıfıra inme hızı, belli bir noktadan başlayan farklı uyarlanımsal yürüyüşlerde erişilebilen ortalama lokal optimum sayısı, genel optimuma tırmanabilen nokta sayısı, her bir lokal optimumun diğer lokal optimumlara göre ve genel optimuma göre konumu ve yükseklikleri temel alındığında lokal optimumların beslenme havzalarının genişliği sayılabilir.

Bütün bu niteliklerin uyumluluk sahasının ne ölçüde engebeli ve çok doruklu olduğuna göre farklılaştığını gördük. Özellikle de bu konuları araştırmak amacıyla *NK* uyumluluk sahası ailesini ele aldım. Bu aile ilk araştırılan sahalardan biri ve bizi uyumluluk sahalarının istatistiksel yapısını araştırmaya yönelten saha da bu. Modelde epistatik etkileşim parametresi olan K değeri N değerine göre ayarlandığında, sahanın engebeliliği kontrollü bir şekilde artırılabiliyor ve $K = 0$ olduğunda tek doruklu ve düz olan saha $K = N - 1$'de bütünüyle rastgeleleşiyor.

NK model ayrıntılı olarak geliştirip sunarken şunları göstermeyi amaçlıyordum:

1. Özgül katalitik görevlerle, ligand bağlanmasıyla ve diğer işlevlerle ilişkili proteinlerin gerçek uyarlanımsal evriminde bazı istatistiksel özelliklere sahip olan uyumluluk sahalarının varlığı kuşku götürmez. Eğer *NK* modeli bu gibi sahaların nasıl göründüğüne ilişkin sezgilerimizin ince

ayarını yapmak dışında hiçbir amaca hizmet etmiyorsa, tek başına bu bile dikkate değer.

2. Bu model proteinlere uygulandığında, *NK* saha ailesinin protein evrimi açısından gerçek uyumluluk sahalarının yapısını öngörmede yaralı olup olmadığı görülecek.
3. *NK* modeli, haploid bir genetik sistemde epistatik etkileşimler açısından ciddi ve tutarlı bir model. Model doğrudan genelleştirilerek, belli bir anda her bir kromozom üzerindeki her bir alelin uyum başarısına katkısının her iki kromozomdaki $K + 1$ noktalarında yer alan alellere bağlı olarak rastgele atandığı diploid genetik modellere uygulanabilir.
4. *NK* ailesi şimdiden çok sayıda karmaşık kombinatoryal optimizasyon sürecinin daha önce hemen hiç fark edilmemiş özelliğini açıklığa kavuşturmamızı sağladı: Birbiriyle çelişen kısıtlama sayısı arttıkça, bunlara denk düşen sahalarda tepe sayısı ve engebelilik artmakla kalmıyor, tanınmamış çok büyük bir saha ailesinde tepeler olanaklar uzayındaki uyum başarısı ortalamasına doğru geri çekiliyor. Bunun önemli olduğu açık. Organizmalar karmaşık yapılar. Bu sınırlamalardan etkilenmemeyi başarıyorlar mı? Öyleyse, bunu nasıl başarıyorlar? Öyle değilse, bunun sonuçları ne?
5. Model birbiriyle çelişen kısıtlamaları yatıştırma yollarından hiç değilse birinin karmaşıklık krizi olduğunu düşündürüyor. *N* artarken epistatik etkileşim (*K*) sayısı küçük olmaya devam ediyorsa, sahalarda erişilebilecek çok sayıda lokal optimumun korunduğu görülüyor. Bu sanki bir ipucu ve çok sayıda parçadan oluşan ve mutasyon ve seçilimle mükemmelleştirilebilen karmaşık sistemlerin inşa koşullarına işaret ediyor. Her bir parçanın oldukça az sayıda başka parçayı etkileyebileceğini düşündürüyor.

NK modelinde *N* arttıkça yüksek optimumları koruyabilecek ölçüde düz olan sahalarda karmaşıklık katastrofundan kaçınılabiliyor.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Engebeli Uyumluluk Sahalarının Biyolojik Anlamı

Çok doruklu uyumluluk sahalarının yapısını hayli ayrıntılı olarak inceledik. Bu bölüme söz konusu sahaların biyolojik anlamlarını tartışarak başlayacağız, çünkü uyumluluk sahalarının sabit ya da deforme olabilen yapısı uyarlanımsal evrimin bağlantı noktalarını oluşturuyor. Bu bölümde önce uyarlanımsal evrimin engebeli uyumluluk sahalarında gerçekleşmesinin yol açtığı birkaç filogenetik bulmaca üzerinde duracağız. Bölümün ikinci yarısında da mutasyon, rekombinasyon ve seçilimin etkisi altında engebeli uyumluluk sahalarının popülasyon akışı açısından önemi tartışılacak.

Öncelikle uyarlanımsal yürüyüşlerin uyum başarısı daha yüksek tek mutant ya da az sayıda mutant varyantlar aracılığıyla gerçekleştiği varsayımını gevşetmemiz durumunda karşılaşacağımız sorunları ele almamız gerekiyor. Uyarlanımsal yürüyüşler limitte çok uzak mutantlardan geçebilir; bir başka ifadeyle, genotip uzayında uzun sıçramalar gerçekleştirebilir. Böylesine uzun sıçramalı süreçlerde uyum başarısı daha yüksek varyant bulma oranının hızla azaldığını gösteren "evrensel bir yasa" saptayacağız. Ayrıca, böylesine uzun atlamalarla seyreden bir uyarlanımda daha önce saptanan karmaşıklık katastrofuyla yüz yüze gelindiğini, ulaşılan optimumların sürekli düştüğünü de göreceğiz.

Engebeli sahaların ve basit uyarlanımsal yürüyüşlerin tipik yapısı görece sabit uyumluluk sahalarındaki uyarlanımın ortak bir özelliği olarak yayılım (radyasyon) ve durgunlukla karşılaşma beklentisine kapı açıyor. Oysa bilinen yayılım ve durgunluk teorilerinde uyumluluk sahalarının bu özellikleri hiç vurgulanmıyor. Engebeli sahaların ortak özelliklerinin kısa bir evrimsel süreçte çok sayıda yeni canlı şubesinin ortaya çıktığı ünlü Kambriyen patlamasında da önemli olduğu düşünülüyor. Sahanın engebeliliği evrimin ıraksak ya da yakınsak nitelikte oluşunu da etkileyecektir; bunun sonucunda da morfolojik evrimi ve sistematikçilerin yakınsak evrime bağlı "homoplazi" problemini ele almak açısından da önemli olması kaçınılmaz. Sistematikçilerin genellikle "gürültü"

olarak baktıkları homoplazi, aslında uyumluluk sahalarının yapısına ilişkin bir veri. Son olarak da bu bölümde dile getirilen basit meseleler von Baer yasası olarak bilinen ünlü embriyolojik ve evrimsel kurallar açısından da önemli olabilir. Önce bu yasalardaki şaşırtıcı bir sorunu ele alacağız, ardından da yasaları yeniden türetmeye çalışacağız.

ENGEBELİ SAHALARIN FİLOGENETİK ÖNEMİ

Uzun Atlamalarla Seyreden Uyarlanım İçin "Evrensel Yasa"

İkinci bölümde tartışmamızı uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlardan geçen uyarlanımsal yürüyüşlerle sınırlı tuttuk. Oysa sabit bir mutasyon hızı olan gerçek biyolojik popülasyonlarda popülasyon üyelerinde nokta mutasyon dağılımı gözlemleniyor (Crow ve Kimura 1965, 1970; Ewens 1979). Tek bir aminoasidin değiştiği nokta mutasyonlar yanında, nükleotidlerin silinmesine ya da eklenmesine bağlı çerçeve kayması (frame-shift) mutasyonları, akış yönünde mutasyonun gerçekleştiği noktadan sonra gelen proteinin yapısındaki aminoasitlerin çoğunun ya da hepsinin değişesine yol açabiliyor. Bu gibi mutasyonlar tek bir olayda protein uzayında uzun mesafeli bir atlamaya neden oluyor. Daha genel olarak ifade edersek, iki gen arasındaki rekombinasyon tek bir olayda bir genin sol yarısıyla diğer genin sağ yarısından oluşan bir hibrid protein ortaya çıkarıyor (Yourno, Kohno ve Roth 1970). Bu yolla yeniden biçimlendirilen rekombine proteinler –ya da daha genel olarak genler– dizi uzaylarındaki uzun atlamaları temsil ediyor. Hücre farklılaşmasını ve morfogenezi denetim altında tutan genom düzenleyici sistemler uzayında da böyle uzun atlamalar gerçekleşebiliyor. Böylece, engebeli sahalarda gerçek popülasyonlar yakın çevreyi tarayan mutasyonlarla genotip uzayında uzun atlamalar gerçekleştiren az sayıda mutasyonun karışımından evriliyor.

Makul bir entelektüel stratejiyle karmaşık davranış konusunu daha iyi anlamak için basit karikatürlerle işe başlama hedefiyle uyumlu olarak, uyarlanım sürecindeki popülasyonun dizi uzayında uzun atlamalarla arayış sürdürdüğü limitteki davranışını açıklayan neredeyse evrensel nitelikte basit bir yasa bulmakta yarar var (Kauffman ve Levin, 1987). Bu, Feller'in (1971) birbiri ardına yeni atletik rekorlar kırılması için bekleme süresinin ne olduğunu soran rekorlar teorisine eşdeğer nitelikte bir "yasa". Bu sorunun yanıtı, her rekordan sonra bekleme süresinin iki katına çıktığına işaret ediyor. Bizim incelediğimiz bağlamda, çok engebeli ama bağıntılı bir sahada uyarlanım gerçekleştiğini varsayalım. Gezgin satıcı problemi buna iyi bir örnek. İki bireyi kapsayan bir arayış işlemini ele alalım. Biri o anki en iyi turda kalsın, ikincisi tur uzayında uzun atlama yapsın. Atlamacı ilk denemesinde uyum başarısı daha yüksek bir tur bulamazsa, o anki en iyi turdan başlayarak daha iyi bir tur bulana kadar uzun atlamalarına devam etsin. Atlamacı uyum ba-

şarısı daha yüksek bir tur bulduğunda, her iki kişi de bu yeni turda bir araya gelsin ve ikinci kişi tur uzayında bir uzun atlama daha yapsın. Soru şu: Uyum başarısı daha yüksek her bir tura rastlamak için tahmini bekleme süresi ne olacaktır?

Burada kritik önem taşıyan fikir uzun atlamacının uzayın bağıntı mesafelerinin ötesine atlaması durumunda, sahanın bağıntılı olup olmamasından bağımsız olarak bu kişi bütünüyle bağıntısız rastgele bir sahayla karşılaşacaktır. Dolayısıyla, her başarılı atlamada yeni turun beklenen uyum başarısı, o anki turun rölatif sırası ile mümkün olan en iyi tur arasında ortalarda bir değer olacaktır. Uyum başarısı daha da yüksek bir tur bulmak için bekleme süresi rölatif sırayla ters orantılı olduğuna göre, her uyum başarısı daha yüksek bir varyant bulunduğunda bekleme süresi iki katına çıkacaktır. Bu da bize şu ilişkiyi veriyor:

$$s = \log_2 g \tag{3.1a}$$

Burada s gerçekleşmesi beklenen ileri adım sayısını, g ise deneme sayısını temsil ediyor. Bunu her bir denemenin bir kuşak oluşturduğu bir popülasyon bağlamında ele aldığımızda, g kuşak sayısını temsil edecektir.

Denklem 3.1a'yla ifade edilen sonuçlar tek bir tarayıcıyla sınırlı değil. Bunların kapsamı farazi bir tarayıcılar popülasyonuna genişletilebilir; bu durumda bir birey o anki en iyi turda bırakılacak, diğer bireylerin hepsi uzun atlamalar yapacaktır. Böylece popülasyonun bütünü bulunan uyum başarısı en yüksek tura geçecektir.

Rastgele seçilmiş herhangi bir varlıkta konumlanmış N^* sayıda bireyden oluşan bütün bir popülasyonla başlayan bir uyarlanımsal süreci ele alalım. Bu varlığın ortalama rölatif sırası (x/T) 0,5 olacaktır. Bu durumda ilk kuşakta örneklenmiş uzun atlama varyantlarının 0,5N^*'inin uyum başarısı ilk varlıktakinden daha yüksektir. Uyum başarısı daha yüksek olan bu varyantlardan en iyisinin beklenen rölatif sırası $(N^* - 2)/N^*$ olur. İkinci kuşakta bütün N^* uzun atlama varyantları yeniden örneklenir ve beklenen uyum başarısı daha yüksek varyant sayısı 2'dir. Sıralamada bunlardan en iyisi o anki en iyi varlıkla en üst sıradaki varlık arasındaki mesafenin ortalama 2/3'ünde yer alır. Üçüncü kuşakta, örneklenen N^*uzun atlama varyantının açığa çıkarması beklenen uyum başarısı daha yüksek varyant sayısı 0,66'dır. Görüldüğü gibi, uyum başarısı daha yüksek üçüncü varyant bulunana kadar tahmini bekleme süresinin de bununla ters orantılı olduğu, yani 1/0,66 = 1.5 kuşak olduğu ortaya çıkacaktır. Bulunan uyum başarısı daha yüksek varyant sayısı ortalama birdir ve bu varyant genellikle uyum başarısı en yüksek son varyantla en üst sıradaki T arasındaki mesafenin yarısında yer alır. Dolayısıyla, gelişme doğrultusundaki üçüncü kuşaktan sonra, bir sonraki (dördüncü) daha gelişmiş varyantı bulmaya kadar geçmesi beklenen süre iki katına çıkarak üç kuşak olmaktadır. Bu durumda, g

sayıda kuşakta ortaya çıkarılan yaklaşık kümülatif daha gelişmiş varyant sayısına (s) şu ifadeyle ulaşıyoruz:

$$s = \log_2 g + 1 \tag{3.1b}$$

Geniş ve sabit büyüklükte bir popülasyon söz konusu olduğu sürece, bu basit ifade popülasyon büyüklüğünden bağımsız.

Bu şaşırtıcı ölçüde basit bir sonuç. Aynı zamanda da oldukça doğru. Örneğin, bir süre önce bunu gezgin satıcı probleminde test ettik (Kauffman ve Levin, 1987) ve herhangi bir kuşakta ortalama kümülatif uyum başarısı daha yüksek tur sayısının 0,8 $\log_2 g$ olduğunu belirledik.

N^* değerinin büyük olduğu durumlarda "açgözlü" bir işleme başvurarak bulunan uyum başarısı en yüksek varyantın seçilmesini tercih etmiş olmamız yalnızca başlangıçta bir fark yaratıyor, çünkü kısa zamanda popülasyonun rölatif sıra değeri öylesine yükseliyor ki her kuşakta bir üye uyum başarısı daha yüksek bir varyanta rastlıyor. Bulunan uyum başarısı daha yüksek bütün varyantlar arasından rastgele biri seçilirse, Denklem 3.1b'nin $(N^* - 1)/N^*$ sırasına ulaşmak için öngördüğünden biraz daha uzun zaman geçmesi gerekiyor. Üst sınırın ortalama log $2(N^* - 1)$ düzeyinde bir gelişme olduğu görülüyor, ama asimptotik olarak yeni gelişme bulma oranı hesaplandığında Denklem 3.1a ve 3.1b'teki ile aynı eğimler elde ediliyor. Örneğin $N^* = 16$ olduğunda açgözlü olmayan algoritmayla karşılaştırıldığında, açgözlü algoritmayla eksilen ortalama adım sayısı bir adımdan daha az oluyor.

Denklem 3.1b ile hesaplanan, sabit sayıda kuşak sonra ulaşılacak uyum başarısı fazla yüksek. Bu denklemi ortaya çıkaran akıl yürütmede yukarıya doğru yolun yarısından fazla adım atıldığında uyum başarısı daha da yüksek varyant bulma hızının yavaşlayabileceği, oysa yolun yarısından az adım atıldığında bu hızın artacağı gerçeği ihmal edilmiş. Weinberger (kişisel iletişim) geçtiğimiz dönemde bu olguları göz önüne alarak Denklem 3.1b'yi yeniden türetti ve şu sonuca ulaştı:

$$s = \ln g \tag{3.1c}$$

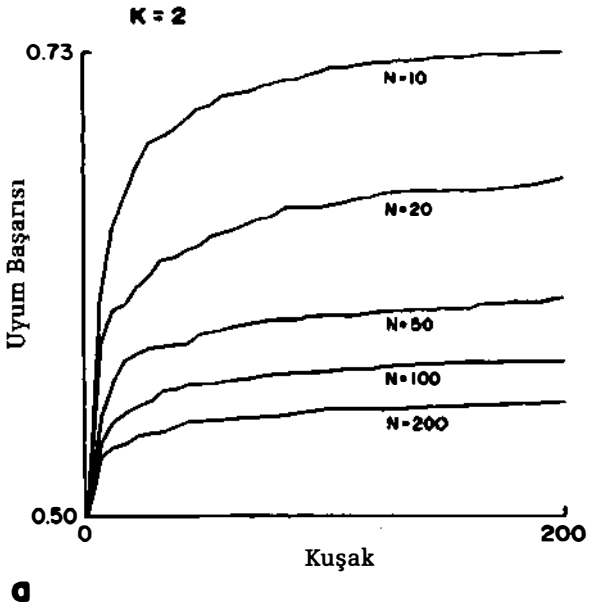
İncelediğimiz 3.1a, 3.1b ve 3.1c denklemlerini yeterince engebeli çok doruklu sahalarda uzun atlamalı uyarlanımın çok basit evrensel özellikleri olarak ele almak düşünülebilir. Bu "evrensel yasanın" geçerli olduğu saha yelpazesinin genişliği henüz açıklığa kavuşmuş değil. Uzun atlamanın sahadaki bağıntıların ötesine ulaşması için gerekli mesafenin ne kadar olduğu da belli değil. Örneğin, spin camlarında ve NK modelinde bileşenleri kendilerine benzeyen, alçak tepelerin daha yüksek tepelerle bitiştiği, bu daha yüksek tepelerin de daha da yüksek tepelerle bitiştiği sahalar bulunduğu düşünülüyor (Stein 1987). Dolayısıyla bu sahalarda farklı birden çok mesafe ölçeği söz konusu. Böyle bir sahadaki

bir uyarlanımsal süreçteki atlama çok uzun olmaz ve bu türden sahalardaki en uzun mesafeli ölçeklere göre kısa kalırsa, bu işlemle örneklenen saha daha kısa mesafeli ölçeklere göre bağıntısız olacak, daha uzun mesafeli ölçeklere göre de bağıntılı olacaktır. Bu son durumla karşılaştırdığımızda, süreç lokal bir tepeye tırmanmaktadır. Bununla birlikte, bu yasayı hem gezgin satıcı problemi açısından hem de çok farklı bir problem olan (beşinci bölümde tartışılan) model genetik düzenleyici ağlarda uyarlanım ve NK modeli açısından inceledik. Elde ettiğimiz sonuçlar basit evrensel yasayı doğruluyor (Kauffman ve Levin, 1987). Bu yasanın çok geniş bir alana uygulanabileceği kanısındayız.

Uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun uzun atlama davranışını gösteren bu teori başlıca iki açıdan önemli. Birincisi, uzun atlamalarda karmaşıklık katastrofuyla karşılaşılıyor. İkincisi, Engebeli sahalardaki uyarlanımsal süreçlerde karşımıza kendiliğinden farklı ölçeklerde üç zaman aralığı çıkıyor.

Bağıntılı Sahalardaki Uzun Atlamalarda Karmaşıklık Katastrofu Yaşanıyor

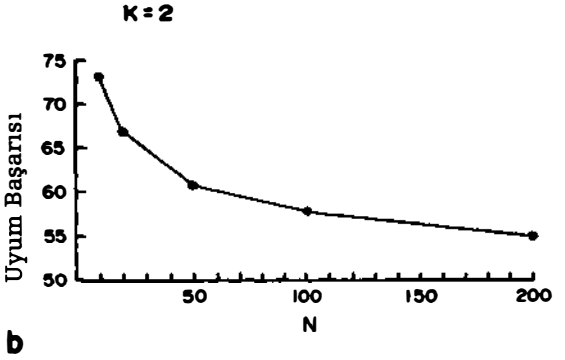
Uzun atlama limitinde karşılaşılan saha bağıntılı olmadığı için, uyarlanımsal sürecin bu limiti *karmaşıklık katastrofuyla* karşılaşıyor. Çalışma arkadaşım Lloyd Clark'la birlikte ikinci bölümde engebeli olmakla birlikte büyük ölçüde bağıntılı olduğu gösterilen $K = 2$ sahalarda 10 ile 200 arasındaki N değerleri için uzun atlamalı uyarlanım sürecini araştırdık. Her kuşakta o anki en iyi genotipin tek bir kopyası yerinde bırakılırken ikinci bir bütünüyle rastgele mutant kopyanın tek bir uzun atlamada yeni bir genotip araştırması sağlandı. Uyum başarısı daha yüksek bir varyant bulunamazsa, gösterge işlevi gören o anki en iyi genotip yerinde bırakılarak süreç tekrarlandı. Uyum başarısı daha yüksek bir varyant bulunursa süreç o varyanttan devam ettirildi. Bu denemeler her bir N değeri için 100 farklı sahada 200 kuşak boyunca sürdürüldü. Şekil 3.1*a*'da her bir genom sayısında elde edilen ortalama sonuçlar görülüyor. Şekilde açıkça N değeri arttıkça sabit herhangi bir kuşak sayısından sonra ulaşılan uyum başarısının azalarak genotip uzayının ortalaması olan 0,5 değerine yaklaştığı görülüyor. N arttıkça gözlemlenen azalmanın hızı (Şekil 3.1*b*) ikinci bölümde bütünüyle rastgele sahalarda uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşular üzerinden ilerlenen arayışlarda karşılaşılan karmaşıklık katastrofuna (Şekil 2.4) çok benziyor.



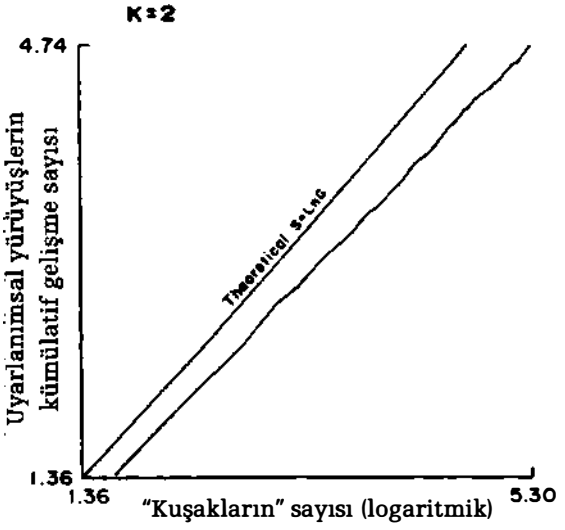
Şekil 3.1 *(a) Bağıntılı K = 2 NK sahalarındaki uzun atlamalı uyarlanımlarda görülen karmaşıklık katastrofu. "Kuşak" bağımsız kümülatif uzun atlama denemesidir. Her eğri 100 yürüyüşün ortalamasıdır.*

Bu basit gözlem genelde karmaşıklık katastrofunun tahmin edilenden çok daha geniş bir alanda geçerli olabileceğini ortaya koyuyor. *NK* modelini incelerken, tek mutant varyantlardan geçen uyarlanımsal yürüyüşlerde *N*'ye oranla *K* arttıkça çelişen kısıtlamalara bağlı olarak karmaşıklık katastrofunun geliştiğini gördük. Bu da bizi karmaşıklık (*N*) arttıkça yüksek optimumları koruyabilen iyi işlenmiş, yeterince bağıntılı sahalarda epistatik sistemlere ulaşabilmeye olanak verecek *inşa gereksinimlerini* araştırmaya yöneltti. Epistatik etkileşimin (*K*) zenginlik derecesinin düşük kalması yeterli bir koşul gibi görünüyor. Ama böyle "iyi" sahalarda bile makul mesafelerde uzun atlamalarla seyreden uyarlanımsal süreçler karmaşıklık katastrofuyla karşılaşırlarsa, seçilim köşeye sıkışacaktır. Seçilim iyi lokal tepelerin yakınındaki arayışlarla yetinmek, aşırı uzun atlamalardan kaçınmak zorunda kalır. Karmaşıklık arttıkça, körlemesine uzun atlamalar en iyi sahalarda bile giderek savurgan bir stratejiye dönüşür.

Şekil 3.1*c*'de, uzun atlama limitinde uyum başarısı daha yüksek varyant bulma sıklığının Denklem 3.1*c*'de görüldüğü gibi değiştiği hipotezi bir kez daha test ediliyor. Deneysel eğimin teoride öngörülene çok benzediği açıkça görülüyor.



b



c

Şekil **3.1** *(devam) (b) Karmaşıklık katastrofu. Şekilde N'ye göre uyum başarısı değerlerini işaretlemede (a)'daki 200 kuşağa ait veriler kullanıldı. Şekil 2.4 ile benzerlik dikkat çekici. (c) Uzun atlamalı uyarlanım için evrensel yasa testi. Dikey eksen (a) şeklindeki uyarlanımsal yürüyüşlerin kümülatif gelişme sayısını temsil ediyor.*

Engebeli Sahalardaki Uyarlanımda Farklı Ölçeklerde Üç Zaman Aralığı

Uyarlanım sürecindeki popülasyonlardaki bireylerde bir dizi mutasyon gerçekleşiyor; bunların bazıları tek tek aminoasitlerin değiştiği nokta mutasyonlara, bazıları da çerçeve kayması ve rekombinasyonlara bağlı. Engebeli sahalardaki gerçek uyarlanımın bu özelliği, kendiliğinden karşımıza uyarlanımla ilgili *üç doğal zaman ölçeği* çıkarıyor.

1. Bir uyarlanım sürecinin başlarında, uyum başarısı yetersiz ilk proteinin yakınlarında kolayca uyum başarısı daha yüksek varyantlara rastlanıyor, ama sahanın bağıntılı yapısının getirdiği kısıtlamalar nedeniyle bunların uyum başarısı ilkinden yalnızca *hafifçe* daha yüksek oluyor. Oysa ilk proteinin uyarlanımı zayıf olduğu için, uzayın bağıntı mesafelerinin ötesindeki *uzak* noktalarda uyum başarısı daha yüksek mutantlara *kolayca rastlanabiliyor*. Ancak bu uzak proteinler lokal korelasyon yapısının kısıtlamalarına tabi olmadıkları için *çok daha yüksek uyum başarılarına* ulaşabiliyorlar. Uyum başarısı en yüksek varyantlar popülasyonu en hızlı tarayanlar oldukları için de (Gillespie 1983, 1984), popülasyon bu uzak noktalara doğru akma eğilimi gösteriyor. Ama uyum başarısı daha yüksek böyle bir uzak varyant bulunur bulunmaz, ikincisini bulana kadar geçen bekleme süresi iki katına çıkıyor. Bu türden görece oldukça az sayıda uzun atlamadan sonra bekleme süresi, sahadaki bağıntıların varlığı nedeniyle *yakın komşular arasında* uyum başarısı daha yüksek mutant bulma hızının düşüklüğünden de daha uzun olmaya başlıyor.
2. Dolayısıyla, orta vadede uyarlanımın yakın komşular arasında uyum başarısı daha yüksek varyant bulma hızı uzaklarda uyum başarısı daha yüksek varyantlar bulma hızından daha yüksek oluyor ve lokal bir tepeye tırmanılıyor. Ama böyle bir tepeye tırmanılınca, yakınlarda uyum başarısı daha yüksek bir varyant bulma hızı önce yavaşlıyor, bir lokal optimuma ulaşılınca da duruyor.
3. Daha uzun zaman ölçeklerinde sürecin ilerleyebilmek için, hayli uzakta daha iyi bir tepeye ulaşmaya olanak verecek başarılı bir uzun atlama için beklemesi gerekiyor.

Engebeli dizi uzaylarındaki bu karmaşık difüzyon tablosunu betimlerken uyum başarısı daha yüksek tek bir varyant bulunur bulunmaz haploid popülasyonun hepsinin hemen ona geçtiğini ve uyumluluk sahalarının yapısal açıdan sabit olduğunu varsaymanın sürecin bir karikatürü olduğunu özellikle vurgulamak istiyorum. Ama uyarlanım sürecindeki popülasyonun, uyum başarısı farklılıkları çerçevesinde uyum başarısı daha yüksek varyant bulma olasılığının düşük olduğu koşullarda tablonun ana hatları böyle.

Engebeli Sahalarda Uyarlanımın Ortak Özellikleri Olarak Yayılım ve Durgunluk

Uyumluluk sahalarının engebeli yapısını incelerken, kolayca kaçınılmaz olduğunu düşündüğümüz bazı genel özelliklerle karşılaştık. Bu sahalarda çok sayıda lokal optimum oluyor. Uyum başarısı düşük varlıkları –proteinler, DNA dizileri ya da belli özelliklere sahip organizmalar– başlangıç noktası kabul eden çok boyutlu uzaylarda optimumlar doğrultusundaki yürüyüşlerde önce farklı birçok doğrultuda yukarı doğru tırmanılabiliyorlar. Optimumlara yaklaşıldıkça, yokuş yukarı yol sayısının giderek sıfıra doğru azalması gerekiyor. Eğer *uyarlanımsal süreç alternatif yürüyüşlerle yukarı doğru dallanmayı başarırsa*, ilk baştaki uyum başarısı düşük bir genotipten birçok dal doğabiliyor, ama yukarı doğru tırmanabilen tek tek soylar sonunda lokal bir optimumda takılıp kalıyorlar.

Bu bir noktada takılıp kalan soy modeli bizi basit bir sonuca götürüyor ve okurun izniyle dallanan yürüyüşleri *evrilen filogenetik soylar* olarak ele alacağız. *Sabit ama engebeli bir sahada yayılımın ve sonunda ulaşılan durgunluğun bütünüyle ortak bir özellik olduğunu görüyoruz.* Bu fenomenleri açıklayacak özel mekanizmalara ihtiyacımız yok. Birazdan bu konuya bir kez daha döneceğim, çünkü birçok yazar bu yayılım ve durgunluğu açıklamaya çalışırken zorlandıklarını hissediyorlar ve başlangıçta boş olan bir niş uzayının adım adım doluşu türünden özel açıklamalar getirmeye çalışıyorlar.

Von Baer Yasalarının Yeniden Türetilmesi

Von Baer yasaları bütün embriyologların iyi bildikleri, karşılaştırmalı anatominin temellerinden birini oluşturan kurallardır (de Beer 1958). Bu yasalara göre yerleşik soylarda, özellikle de omurgalılarda farklı soylardan erken evre embriyolar arasındaki benzerlikler geç evre embriyolardan daha fazladır. Bu nedenle erken evre balık, kurbağa, tavuk ve insan embriyoları dikkat çekici ölçüde birbirine benzer (de Beer 1958, Gould 1977). Bu yasalar ontogenezin erken evresinde etkinleşen mutantların neden oldukları bozulmaların daha sonraki ontogenez evrelerinde etkinleşen mutantlardan daha fazla olduğu şeklinde açıklanır. Bu görüşe göre gelişimin erken evrelerini etkileyen mutantların birikme olasılığı daha düşüktür ve erken evre embriyoların belli bir organizma takımıyla benzerlikleri geç evre embriyolardan daha fazladır.

İnandırıcı gibi görünen bu açıklama gerçekten de o kadar inandırıcı mı? Erken evredeki yararlı mutant bulma sıklığı geç evrede yararlı mutant bulma sıklığının sabit bir küçük bölümüyle sınırlı olsa bile, omurgalı soyağacının ortaya çıkışından bu yana yüz milyonlarca yıl geçti. Altı yüz milyon yıllık bir zaman diliminde *erken evre embriyoların yapısını değiştirerek* erken evre balığın tavuktan, onu da insandan ayırt edilebilmesini sağlayan yararlı erken evre mutantlarının *ortaya çıkmadığından* nasıl bu kadar emin olabiliyoruz?

Von Baer yasalarını engebeli sahalarla ilgili basit fikirlerle açıklamak daha kolay olabilir. Bu yasaları yeniden türetme yolunda atılacak ilk adımda Wimsatt'ın (1986*a*,*b*) "üretken tahkimat" adı verilen ve gelişim sürecinde belli bir mutanta bağlı sonuç sayısını ifade eden fikrine dayanıyoruz. Wimsatt'a göre, erken evredeki gelişimi etkileyen mutantlar çok sayıda değişikliğe neden oldukları için üretken tahkimatları genellikle yüksek oluyor; oysa gelişimin daha geç evrelerini etkileyen mutantlar daha az sayıda sonuca neden oluyor, dolayısıyla da üretken tahkimatları düşük. Bu da doğrudan, erken evre mutantların *bağıntı düzeyi çok düşük bir uyumluluk sahasına* adapte olmalarına, geç evre mutantların ise *bağıntı düzeyi çok yüksek bir uyumluluk sahasına* adapte olmalarına yol açıyor.

NK modelinden genellikle bağıntılı sahalardaki uyarlanım sürecinde uyum başarısı daha yüksek varyant bulma sıklığındaki azalmanın bağıntısız sahalara göre çok daha yavaş olduğunu biliyoruz. Bu da erken mutantların, neredeyse bütünüyle bağıntısız sahalarda ortaya çıkmaları nedeniyle Denklem 3.1'in sonuçlarıyla yüz yüze gelmeleri sonucunu doğuruyor: erken evrede etkili uyum başarısı daha yüksek bir varyanta her rastlayışta, uyum başarısı yüksek bir varyant için bekleme süresi iki katına çıkıyor.

Bekleme süresinin böyle sürekli iki katına çıkması, erken evre ontogenezde değişikliğe yol açacak uyum başarısı daha yüksek mutant bulma hızının hızla azalması anlamına geliyor. Bu sonucu ideal koşullarda ifade edersek, sabit boyutlarda, mutasyon hızı sabit olan ve yıl başına bir kuşak düşen bir popülasyonda 1000 yılda biriken erken evre mutant sayısı on olacak, sonraki 1 milyon yılda buna on daha eklenecek, sonraki 1 milyar yılda da on daha eklenecektir. Buna karşılık, uyumluluk sahaları bağıntılı olduğu için geç evrede etkili mutantlar hiç değilse daha sabit bir hızda birikmeye devam edebilecektir. Bu da kısa süre içinde erken evredeki gelişimin geç evredeki gelişimden daha tutucu bir seyir izlemesi anlamına gelerek bize von Baer yasalarını verecektir.

Kambriyen Patlaması ve Permiyen Sükûnet

Erken evrede ortaya çıkan mutantlara görece yüksek üretken tahkimatının eşlik ettiği engebeli sahalarda uyarlanımsal evrimin farklı ölçeklerde üç zaman aralığında gerçekleşmesinin, Kambriyen dönemin başlangıcında yaşanan muazzam biyolojik çeşitlilik patlaması için bize basit bir açıklama sunduğu ileri sürülebilir. Büyük Permiyen yok oluştan sonraki görece sükûneti de bununla açıklamak mümkün olabilir.

British Columbia'daki yaklaşık 550 milyon yaşındaki Burgess Şisti, başta gelen bütün hayvan bedeni biçimlerinin, aslında daha sonra var olan başlıca şubelerin hepsinin ortaya çıktığı Kambriyen patlamasına (Gould 1989) tanıklık eden bir yer. Lewin (1988) günümüzde varlığını sürdüren 30 kadar şubeyle karşılaştırıldığında, Kambriyen patlamada çoğu daha sonra yok olan 100 kadar şube doğmuş olabileceğini belirtiyor. Kambriyen patlamada hızla çok büyük sayıda

yeni biçim ortaya çıkmakla kalmadı, bu dönemin getirdiği bir başka yenilik daha var: taksonları oluşturan kurucu türlerin üst taksonları yukarıdan aşağı inşa etmiş olabileceği tahmin ediliyor. Önce başlıca şubelerden örneklere rastlanıyor, daha sonra giderek bu şubelerin sınıf, takım ve daha alt taksonomik düzeylerinin dolduğu düşünülüyor (Raup 1972, 1983; Valentine 1977, 1980; Erwin, Valentine ve Sepkoski 1987; Jablonski ve Bottjer 1988). Bu evrimsel yenilik atılımlarının karşısında, yaklaşık 200 milyon yıl önce yaşanan büyük Permiyen yok oluşun sonuçlarını görüyoruz ve bu süreçte bütün türlerin yaklaşık yüzde 96'sının yok olduğunu fark ediyoruz. Permiyen yok oluşun ardından, türler ve aile düzeyine kadar diğer taksonlar hızla bollaşıyor, ama artık yeni şubeler ya da sınıflar ortaya çıkmıyor (Bambach 1985; Erwin, Valentine ve Sepkoski 1987; Jablonski ve Bottjer 1988). Bunun yerine, var olan şubeler aşağıdan yukarıya doğru tazeleniyor.

Nasıl oluyor da Kambriyen ve Permiyen birbirinden bu kadar farklı olabiliyor. Valentine (1980) ve Valentine ve Walker (1986), onların ardından da Erwin, Valentine ve Sepkoski (1987) erken dönemin ekolojik fırsatlarını ve bunun ardından niş uzayının giderek doluşunu temel alan bir yaklaşımla ele alıyorlar. Erken evre Kambriyen organizmaların karşısına boş bir niş uzayı çıkıyor. Örneğin Valentine yakınlardaki nişlere yerleşmiş morfolojilerin mutantlarında yaşama şansının, uzak morfolojilere atlayarak uzak nişlere yerleşen mutantlardan daha fazla olduğunu varsayıyor. Valentine ayrıca bir nişin işgal edilmesi için o nişin boş olması gerektiğini ileri sürüyor. Böyle olmaması durumunda yarış dışı bırakılan işgalcinin önünün kapatılacağını varsayıyor. Erken Kambriyen dönemde bu gibi uzak nişler henüz işgal edilmemişti. Bu boşluk hiç değilse uzak mutantların bir bölümünün uzak nişlere yerleşerek, yeni şubelerin temellerini oluşturmalarına olanak vermiş olabilir. Ama Valentine niş uzayı doldukça Kambriyen yayılımın yavaşladığını düşünüyor. Yazara göre Permiyen yok oluş döneminde önceki türlerin sağ kalan yüzde dördü ekolojik uzayın çok geniş bölgelerine yayılmış bir şekilde varlığını sürdürdüğü için, yeni evrimsel patlamalara pek fırsat kalmamıştı. Artık yeni şubeler oluşmuyordu, ama aile düzeyinde ve daha alt düzeylerde bol miktarda yeni kuruluş olanakları vardı.

Daha sonra Valentine (1986) ve Valentine ve Erwin (1986) de zaman içinde genom sisteminde gerçekleşen bir değişiklikle Kambriyen patlama dönemde gelişimin sonraki dönemlere göre daha az kısıtlı ya da daha az "kanalize edilmiş" (Rendel 1979) nitelikte olabileceğini belirttiler. Genomla ilgili hipotez çerçevesinde bakarsak, Permiyen yok oluş dönemine girildiğinde genom artık daha kanalize edilmiş bir durumdaydı, bunun sonucunda da gelişimin çeşitlenme olanakları azalmıştı. Bu tablo yeni şubelerin oluşmasını önlüyordu ve taksonlar aşağıdan yukarıya doğru doluyordu.

Buna karşılık, engebeli olmakla birlikte bağıntılı olan uyumluluk sahalarındaki uyarlanımın ortak niteliklerinin analizi bize başka bir hipotez seçeneği sunuyor: Kambriyen–Permiyen asimetri, bu gibi sahalardaki uyarlanımın doğrudan bir ifadesi de olabilir. Bu çerçevede üç temel fikir ileri sürülüyor.

1. Engebeli uyumluluk sahalarında uyarlanımsal evrim gerçekleşmektedir.
2. Uyum başarısı daha yüksek ardışık varyant bulma sıklığı hem çok engebeli sahalarda hem de uzun atlamalarla taranan daha düz sahalarda büyük bir hızla azalmaktadır; buna karşılık, daha düz sahalarda *yakın çevrede* uyum başarısı daha yüksek olan ardışık varyant bulma hızı daha yavaş azalmaktadır.
3. Ontogenezin erken evresindeki mutantların etkileri genellikle ontogenezi geç evrede etkileyen mutantlardan daha derindir (Wimsatt 1986*a*, 1986*b*). Bu nedenle erken evre gelişim sürecinde ve beden planında değişikliğe yol açan uyum başarısı daha yüksek mutant bulma sıklığı, geç ontogenezi etkileyen uyum başarısı daha yüksek mutant bulma hızından daha hızlı azalmaktadır.

Birlikte ele alındığında bu fikirler erken evrelerde uyum başarısı düşük olan organizmaların büyük bir hızla kendilerinden daha başarılı çok farklı temel morfolojik seçenekleri tarayarak şubeler oluşturabileceklerini düşündürüyor. Gerçi ontogenezin erken evrelerinde değişiklik yaratıcı uyum başarısı daha yüksek mutant bulma sıklığı azalmıştı, ama ontogenezin geç evrelerini etkileyen uyum başarısı daha yüksek yeni varyantlar kolayca bulunabiliyordu; dolayısıyla bu aşamada sınıfların, takımların ve daha alt taksonların kurucuları olan varyant türleri yerleşebiliyordu. Taksonlar yukarıdan aşağı doluyordu. Oysa Permiyen yok oluşta erken evre ontogenez büyük ölçüde donmuş haldeydi, bunun sonucunda da biçimsel temellerde değişikliğe yol açan uyum başarısı daha yüksek varyant bulmak çok zorlaşmıştı. Öte yandan geç ontogenezde değişikliğe yol açan mutant bulmak daha kolay olmaya devam ediyordu. Yeni cinsler ve aileler doğuyordu. Taksonlar aşağıdan yukarıya tazeleniyordu.

Yukarıda belirtildiği gibi, dallanan yayılımın giderek yavaşlaması ve gelişimin kilitlenmesi, engebeli uyumluluk sahalarında yenilenmenin ortak özelliklerinin bir sonucu. Bu türden yarış dışı bırakılmalar gerçekleşmiş olabilir, ama bu modelde yayılımın yavaşlaması için Valentine (1980) tarafından önerilen ekolojik uzayın dolması ya da yayılmayı yavaşlatmak için yarış dışı bırakılma gibi kavramlara gerek yok. Erken evredeki gelişimin kilitlenmesi ve fenotipin genetik değişikliklere karşı tamponlanması anlamında ele alınan von Baer yasaları (Waddington 1940, 1957, 1962, 1966; Rendel 1979), bize özel bir gelişim kanalizasyonu mekanizması sunmuyor. Aslında erken evredeki gelişim kilitlenmesinin nedeni, doğrudan doğruya, erken evrede organizmaların ontogenez değişiklikleriyle iyileşme olanaklarının geç evreye göre daha hızlı azalması.

Bunun sabit uyumluluk sahaları açısından geçerli bir varsayım olduğu, Fanerozoik devirde uyumluluk sahalarında anlamlı değişiklikler olması durumunda bazı soyların yeniden en alt düzeye düşmesiyle, uzun atlama mutasyonları için uyarlanım fırsatının artmış olabileceği ileri sürülebilir. Bu önemli bir kaygı. Sahalar en azından fiziksel çevredeki değişiklikler nedeniyle çoğu za-

man sabit kalamaz. Ama sahalar hızla ve çarpıcı bir biçimde yükseliyor ve organizmanın eski çevredeki uyum başarısı neredeyse bağıntısız hale geliyorsa, sabit uyumluluk sahaları hakkında basit terimlere dayanan akıl yürütmelerin hatalı sonuç vereceği açık. Buna karşılık, sahalar yavaş değişiyorsa ve –bunun kadar önemli olarak– yeni çevredeki uyum başarısı değerleriyle eski değerler arasında güçlü bir bağıntı varsa, o zaman yeni çevredeki organizmaların uyum başarısı yüksek olacaktır. Bu durumda yeni çevrede uzun atlamalı uyarlanım değil, yüksek düzeyde adapte olmuş ama optimum düzeye ulaşamamış organizmaların *yerel arayışları* ağırlık basacaktır. Geç gelişim evresini etkileyen mutantlarla karşılaştırıldığında, erken gelişim evresini etkileyen mutantlar genellikle daha engebeli sahalara adapte oluyorlarsa, o zaman uyumluluk sahalarında inişli çıkışlılık arttıkça, uyarlanımın geç gelişim evresindeki değişiklikler üzerinden devam eder. Genel hatları bir kere yerleşince başlıca yapı planları kilitlenir. Erken gelişim evresi bir kere kilitlenince uyumluluk sahalarında yeni şube oluşumu güçleşir. Buna karşılık yeni ailelerin ve cinslerin oluşması sorun olmaz.

Bu açıklama kitlesel yok oluşlar ardından sekme etkisiyle takım düzeyinin altında gerçekleşen altı şişkin hızlı oluşum süreçlerini daha iyi anlamamızı sağlayabilir (Jablonski ve Bottjer 1988). Kitlesel yok oluşun çevresel ve ekolojik değişiklikle ilişkili olduğu düşünülüyorsa, bunların ardından uyumluluk sahalarında sarsıcı değişiklikler olması beklenecektir. Böyle değişmiş sahalarda birçok organizmanın daha düşük uyum başarısı düzeylerine savrulması, bunun ardından da geç ontogenezde birçok yönde oldukça sarsıcı değişikler yaşanması beklenecektir. Bu da altı şişkin yayılımlara, ailelerin takım tarihlerinin erken evrelerinde belirmelerine, cinslerin de aile tarihlerinin erken evrelerinde ortaya çıkma eğilimi göstermelerine yol açabilir. Jablonski ve Bottjer (1988) deniz organizmaları için erken Paleozoik ve erken Mesozoik zamanlarda, memeliler için de erken Senozoik zamanda bunu destekleyen kanıtlar bildiriyorlar. Sahanın yapısına ve uyarlanım gerçekleştikçe ve sahalar değiştikçe gelişme doğrultusunda ortaya çıkan yönelim fırsatlarının sayısına odaklanıldığında, yok oluş sonrası sekme etkisine bağlı yayılım olgusunu yoksullaşmış çevrelerde yarışmacı dışlanma olmamasıyla değil de değişmiş bir çevrede uyarlanımsal gelişmelerin önündeki fırsatların çoğalmasıyla açıklamak mümkün. Gould, Gilinsky ve German (1987) Kambriyen dönemden Ordovisyen dönemin sonuna kadar fosil kanıtlarına egemen olan bu gibi altı şişkin kladların, evrimsel zaman yönünde bir asimetri olduğunu ileri sürüyorlar. Bu temel asimetrinin açıklarken, çalı tarzındaki yoğun yayılımın giderek azalıp durgunlaşmasının engebeli sahaların ortak bir özelliği olduğuna da dikkat etmek yararlı olabilir.

Bu genel beklentileri ***NK*** modelinin değişik bir versiyonunu kullanarak kolayca değerlendirebiliriz. Modeldeki değişiklikler şunları kapsıyor: (1) bazı niteliklerde üretken sabitlenme daha köklü olduğu için, değişiklik durumunda bunlarda daha fazla bozukluk gözlemleneceği hipotezi ve (2) dünya değiştiği

için uyumluluk sahalarının da değişmeye başlayabileceği varsayımı. Sunulduğu şekliyle *NK* modelinde her bir nokta tam olarak aynı *K* epistatik girdileri alıyor ve epistatik açıdan ortalama *K* sayıda diğer noktayı etkiliyor. Üretken sabitlenme değişkenliğini modellemek için, meslektaşım Sonke Johnsen'le birlikte modelde değişiklik yaparak her bir noktanın epistatik *K* girdilerinden etkilemeye devam etmesini, ama bazı noktaların çok sayıda başka nokta üzerinde epistatik etki yapmasını, oysa diğer bir bölümün başka bir nokta üzerinde epistatik etki yapmamasını sağladık. Somutlarsak, çıktıların ilk noktadan *N*'inci noktaya kadar üstel bir azalma gösterecek şekilde hiyerarşik olarak dağılmasını, böylece her bir *i* noktasında ağırlıklı epistatik çıktının $e^{-0.1i}$ olmasını sağladık. $N = 50$ nokta açısından bakıldığında, bu seçim birinci noktanın 50'inci noktanın etkilediği nokta sayısının yaklaşık 12 katını etkilemesi sonucunu doğuruyor.

Değişen dış dünyanın etkilerini göz önünde bulundurmak için, *NK* modeline *N* sayıda özelliğin var olup olmadığının belirlenebileceği bir liste eklenerek modelin dış dünyayı da kapsamasını sağlamak mümkün. Böylece dünyanın 1 ve 0 değerlerinin vektörü olması sağlanacaktır. Uyarlanımın gerçekleştiği *NK* sahasıyla dünya arasında bağlantı kurmanın uygun yollarından biri, sahadaki her bir noktanın uyarlanım sürecindeki organizmada *K* sayıda diğer noktadan, dünyadaysa *w* sayıda noktadan etkilendiğini varsaymak mümkün olabilir. Bu durumda organizmadaki her bir nokta $K + 1 + w$ noktadan etkilenir ve organizmaya ait özelliklerle dünyaya ait özelliklerin her 2^{K+1+w} kombinasyonuna o noktanın uyum başarı katkısı olarak rastgele bir değer atanır. Aslında bu işlemle her bir noktanın rastgele uyum başarısı tablosunu o noktayı etkileyen 2^w sayıda alternatif dünya özelliği kombinasyonunu kapsayacak şekilde genişletmiş oluyoruz. Böylece, dünya değiştikçe organizmanın uyumluluk sahasının da değişmesini sağlıyoruz. Eğer *w* değeri büyükse ve dünyadaki her nokta organizmadaki birçok noktayla bağlantılıysa, dünyadaki ufak bir değişiklik uyumluluk sahasında muazzam bir değişikliğe neden olacaktır. Buna karşılık, eğer *w* değeri küçükse, dünyadaki ufak değişikliklerin sahada yol açtığı değişiklikler hafif olacaktır.

Bu değiştirilmiş *NK* modeliyle üç farklı "hamleye" dayanan simülasyonlar yapıldı. İlkinde uyarlanımsal adımlarda uyum başarısı en yüksek tek mutant varyanttan geçiliyordu. Bu yaklaşım açgözlü gradyan tırmanışına ve uyum başarısı en yüksek varyantın popülasyonu süpürdüğü duruma denk geliyordu. İkincisinde, her yineleme işleminde (iterasyon), uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlar varsa, rasgele bunlardan biri seçiliyordu. Üçüncüsünde de tek-mutant varyantlardan rastgele biri örnekleniyor ve uyum başarısı daha yüksekse uyarlanımsal süreç o varyanta adım atıyordu.

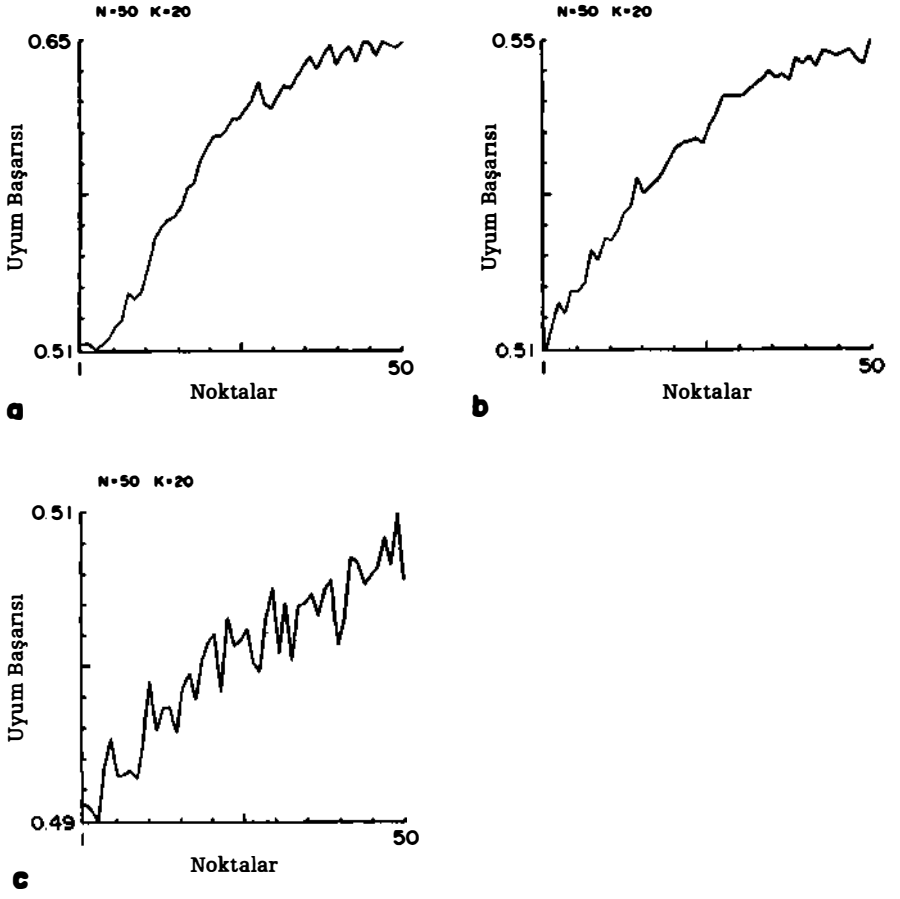
Bu hamleleri temel alan işlemlerin hepsinde esas olarak benzer sonuçlar alındı ve şunlar doğrulandı:

1. Uyarlanım sırasında adapte olan varlığın uyum başarısı düşükse üretken sabitlenme derecesi yüksek olan noktalarda değişim olasılığı daha

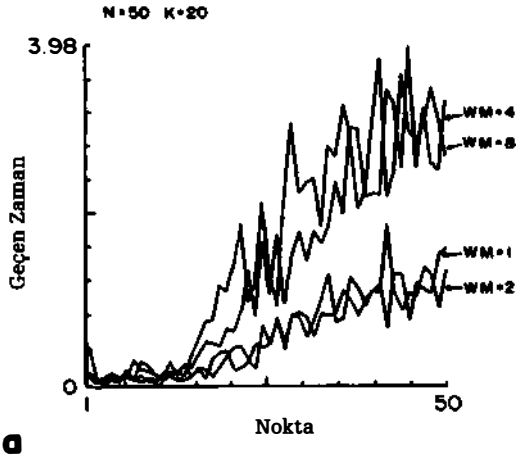
fazla oluyor. Buna karşılık, uyum başarısı arttıkça sabitlenme derecesi düşük olan noktalarda değişim olasılığının daha yüksek olduğu görülüyor. Bu durum Şekil 3.2'de gösteriliyor. Üretken sabitlenme derecesinin en yüksek olduğu yer birinci nokta, en düşük olduğu yer de ellinci nokta. Dolayısıyla, uyum başarısı düşükken, uyarlanım çok engebeli uyumluluk sahalarında ilerleyişini diğer birçok noktanın uyum başarı katkısını etkileyen noktalardan geçerek sürdürüyor. Uyum başarısı arttıkça, sonraki uyarlanımın giderek daha az noktayı etkileyen daha tali varyantlardan geçerek ilerlediği görülüyor.

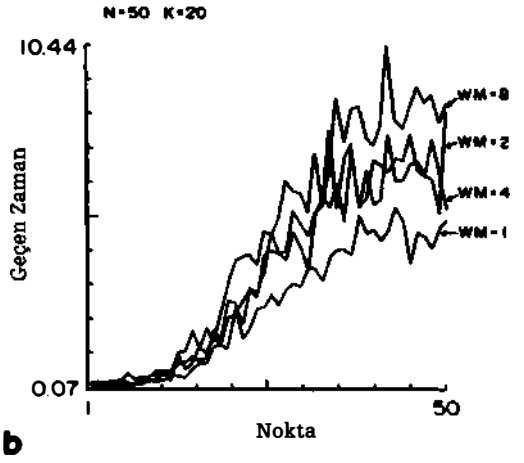
2. Dünya yavaş yavaş ama sıkça değişiyorsa, üretken sabitlenme düzeyi yüksek olan noktaların nadiren değiştiği ya da hiç değişmediği tipik bir dağılım gözlemlenirken, sabitlenme düzeyi daha düşük olan noktalarda tedrici değişimin daha sık olduğu görülüyor. Yani birçok noktayı etkileyen noktalar belli 1 ya da 0 hallerinde donup değişime dirençli hale gelirken, az sayıda noktayı etkileyen noktalar hızla değişmeye devam ediyor. Dünyada aynı sıklıkta ama daha radikal değişiklikler yaşanıyorsa, hızla şekil değiştiren sahada tepelere daha hızlı tırmanabilmek için bütün noktalar daha sık değişiyor. En sabitlenmiş noktalar (yani en düşük dereceli olanlar) en seyrek değişenler (Şekil 3.3). Öte yandan, dünyada daha çarpıcı şekil değişiklikleri yaşandıkça çok sabitlenmiş noktaların da değiştiğine dikkat edilmeli.
3. Dünyada sarsıcı değişiklikler gerçekleşiyor ama bu çok seyrek yaşanıyorsa, uyum başarısında sarsıcı bir düşüş gerçekleşiyor ve üretken sabitlenme derecesi yüksek olan noktalarda değişiklikler daha çok uyarlanımın ilk başlarında gözlemleniyor. Uyum başarısı düzeyi yükseldikçe, giderek sabitlenme düzeyi daha düşük olan noktalar değişiyor. Bu durum Şekil 3.4'te özetleniyor. Etkileri en açık açgözlü hamle işleminde gözlemliyoruz (Şekil 3.4*a*).

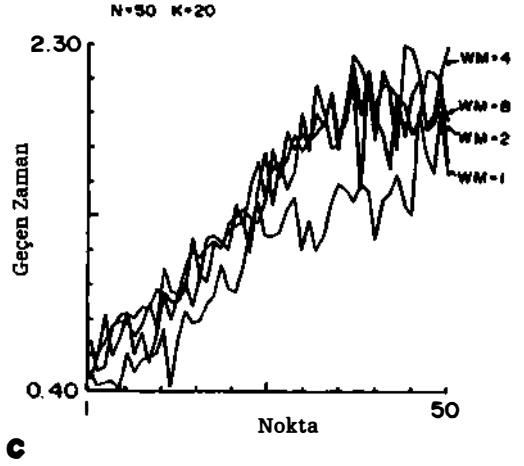
Bu sonuçlar, yukarıda Kambriyen–Permiyen asimetrisini tartışırken önerilen görüşleri akla getiriyor ve destekliyor. Sürece yüksek bir üretken sabitlenme düzeyi eşlik ediyorsa erken gelişim hızla kilitleniyor, buna karşılık sabitlenme düzeyi düşük olduğu için sonraki gelişmelerde değişiklikler devam ediyor. Bu durum dünyanın hızla değişmeye devam etmesi ama her bir değişimin hafif olması koşuluyla geçerliliğini koruyor. Dolayısıyla erken evredeki gelişimin ve omurgalılar gibi üst taksonları tanımlayan başlıca özelliklerin korunması beklenecektir. Buna karşılık, farklılığı giderek azalan özellikler daha kolay değişecektir. Erken gelişim kilitlenince, dünyada devam eden hızla ama hafif değişiklikler alt taksonların çoğalmaya devam etmesini sağlayacaktır. Dünyadaki çok şiddetli değişikliklerin ardından, başlıca özelliklerde de uyarlanımsal varyasyon gerçekleşecek ve uyarlanımsal sekme etkisi sırasında üst taksonların oluşumunun da önü açılacaktır.



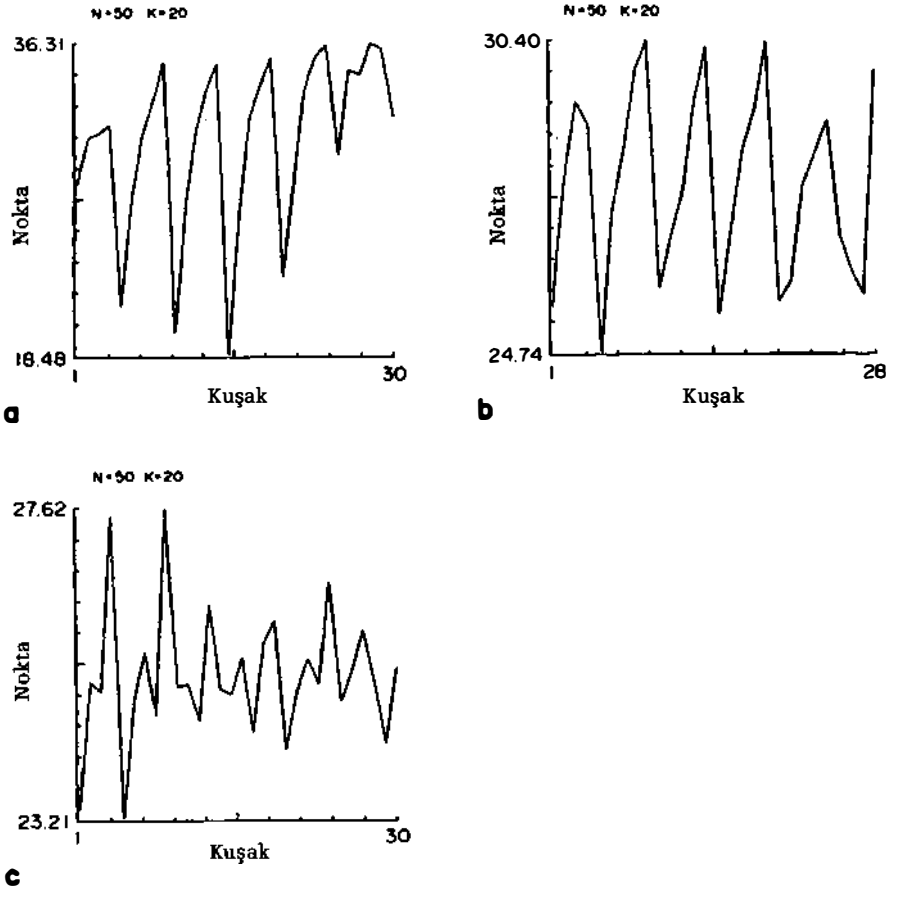
Şekil **3.2** *Değişen nokta sayısına göre, uyarlanımsal bir adım atabilmek için nokta değişikliklerinin gerçekleştiği ortalama uyum başarıları; şekilde 200 denemenin ortalaması temel alınıyor. N = 50, K = 20, w = 20 hiyerarşik NK modelinde dünya beş kuşakta bir değişiyor. Veriler metinde açıklanan üç hamleli algoritmalara ait: (a) açgözlü, (b) uyum başarısı daha yüksek, (c) rastgele. Nokta sayısı düşükse bunların birçok başka noktaya yönelik epistatik çıktıları var ve değişim yalnızca uyum başarısının düşük olduğu durumlarda gerçekleşme eğiliminde. Nokta sayısı arttıkça, noktalar diğer noktalar üzerinde pek az epistatik etki yapıyor ya da hiç yapmıyor ve değişimin daha çok yüksek uyum başarılarında gerçekleşme eğiliminde olduğu gözlemleniyor.*







Şekil 3.3 Nokta sayısına göre, her bir noktanın geçirdiği ortalama değişiklik sayısı; şekilde 100 denemenin ortalaması temel alınıyor: (a) açgözlü algoritma, (b) uyum başarısı daha yüksek algoritma, (c) rastgele algoritma. N = 50, K = 20, w = 5 hiyerarşik NK modelinde dünya her kuşakta değişiyor. Dünyadaki wm = 1, 2, 4, 8 noktalarında N uzunluğundaki ikili bir vektör her an değişim geçiriyor; bunun sonucunda wm = 8 uyumluluk sahalarının wm = 1'den daha hızlı deforme olmasına yol açıyor. Nokta sayısı düşükse noktalar diğer birçok noktayı etkiliyor; nokta sayısı yüksekse noktaların diğer noktalar üzerindeki etkisi daha az. Şekilde (a) ve (b)'de nokta sayısının düşük olduğu durumlarda noktaların hemen hiç değişmediğine dikkat edilmeli. Giderek sabitlenme derecesi daha zayıf (sayıları yüksek) olan noktaların daha sık değiştiği, dünyadaki deformasyon daha sarsıcı bir düzeye geldikçe de değişimin sıklaştığı görülüyor.



Şekil **3.4** *Zaman içinde aralıklı olarak değişen bir dünyada hiyerarşik NK modeli. N = 50, K = 20, w = 20 olunca dünya beş kuşakta bir değişiyor; bu da dünyadaki N sayıda noktada wm = 20 noktaya denk düşüyor. Dikey eksen her kuşakta değişen ortalama nokta sayısını temsil ediyor: (a) açgözlü algoritma, (b) uyum başarısı daha yüksek algoritma, (c) rastgele algoritma. Dünya değiştikten sonra uyum başarısı düşüyor ve daha çok diğer birçok nokta üzerinde epistatik etkisi olan düşük sayılardaki noktalar değişiyor. Bunun sonucunda değişen noktanın sayı ortalaması düşüyor. Uyum başarısı arttıkça, daha çok az sayıda noktayı etkileyen (dolayısıyla, hiyerarşik modelde nokta sayısı yüksek olan) noktalar değişiyor. Testere dişli varyasyon dünyada sarsıcı değişiklikler olduğunda, daha çok üretken sabitlenme değeri yüksek olan düşük sayılı noktaların değiştiğini, diğer noktalar üzerinde daha az etkisi olan noktaların da bunun ardından değiştiğini gösteriyor.*

Kısaca ifade edersem, eğer ileri sürdüğüm bu savlar ve sonuçlar genel olarak doğruysa, çok hücreli organizmaların evrimindeki karmaşık biçimlerin evrimine ilişkin hemen "her denemede" von Baer yasalarının geçerli olduğu söylenebilir. Von Baer evrensel bir yasa tanımlamış olabilir.

Dikkate değer bir başka nokta daha var: Sabitlenmeye ya da *K* değerlerine ilişkin bir hiyerarşinin varlığı uyarlanım sürecindeki organizmaların uyumluluk sahalarının ne ölçüde deforme olduğuna göre *tamponlandığını* düşündürüyor. Bu da genellikle hafif bir deformasyon geçiren ama zaman zaman bu deformasyonun sarsıcı boyutlara ulaştığı sahalarla yüz yüze gelen organizmaların, ilk durumda görece düz sahalarda orta derecede sabitlenme özelliklerindeki değişikliklerle evrildiğini, ikinci durumda ise çok engebeli sahalarda yüksek derecede sabitlenmiş özelliklerinde değişiklikler yaparak ilerleyebildiklerini gösteriyor. Aslında bu türden tamponlanmalar çevrede ne ölçüde çarpıcı değişiklikler olduğuna ve bu değişikliklerin hangi sıklıkta gerçekleştiğine göre farklı yanıt olasılıkları sunuyor. Bu özellik şimdi tartışacağımız homoplazi problemini ilgilendiriyor.

Homoplazi Problemi: Yakınsak Evrim Filogenetik Ağaç Oluşturmada Karıştırıcı Etmen Olabiliyor Ama Uyumluluk Sahalarının Yapısına İlişkin Bilgi de Taşıyor

Uyarlanımsal evrimin az ya da çok engebeli uyumluluk sahalarında gerçekleştiğini düşünmek, sistematikçilerin verilerindeki "gürültüyü" yararlı veriye dönüştürmeye fırsat verebilir. Daha sonra göreceğimiz gibi, yakınsak evrim filogenetik ağaçların oluşturulmasını güçleştiriyor ama engebeli uyumluluk sahalarının yapısına ilişkin bilgiler taşıyor. Dolayısıyla, bu bilginin nasıl elde edilebileceğini araştırmakta çok yarar var.

Kısaca ve kabaca dile getirirsek, sorun şu. Sistematikçiler organizmaları bir türde, daha çok da üst taksonlarda bir araya getirirken başlıca amaçlarından biri araştırılan grubun oluşmasına yol açan tarihsel filogenetik dallanmayı yeniden inşa etmek (Patterson 1987; Felsenstein 1988; Levinton 1988). Öte yandan, sistematikçilerin kladistik sınıflandırma okulu üyelerinin bir bölümü evrimci dallanma örüntüsüne uyup uymadığına bakmaksızın taksonlar için minimal ve doğal bir dallanma örüntüsü oluşturmayı hedefliyorlar. Kladistik sınıflandırma analizinde "atalara ait" özelliklerle ve "türemiş" özellikler birbirinden ayrılıyor. Bunlardan ilki bütün grup üyelerince ve bazı dış gruplarca paylaşılan özellikler. İkinciler ise araştırılan grubun evrimi sırasında ortaya çıkan özellikler. Bu grubun iki ya da daha fazla alt grubu tarafından paylaşılan türemiş özellikler, bu alt grup üyelerinin birbirlerine diğer alt grup üyelerinden daha yakın olduklarını gösteren kanıtlar olarak ele alınıyor (Hennig 1966). Paylaşılan türemiş özellikler sinapomorfi olarak adlandırılıyor. Her iki durumda da taksonlar arasında "uygun" bir dallanma örüntüsü ya da kladogram oluşturmak hedefleniyor.

Sistematikçiler çoğu zaman morfolojik ya da moleküler ölçütler açısından her bir taksonu belli bir sayıda (*N*) özellikle ayırt ediyorlar, bunların her birini de atalara ait (0) ya da türemiş (1) diye kodluyorlar. Böylece her bir terminal takson $A = 2$ alelli NK modelindeki bir dizi gibi ele alınıyor. Taksonların ara düğümlere yerleştirildiği ve bir taksonun atalara ait temel kök olarak ele alındığı bir kladogramdan türetilen yeni bir dallanan soyağacı inşa edilirken maksimum tutumluluk ve tutarlılık amaçlanıyor (Patterson 1987; Felsenstein 1988; Levinton 1988). Tutarlılık arayışında karşılaşılan güçlük var; tarihsel filogenez sürecinde aslında birbirinden uzakta yer alan iki soy *bağımsız bir biçimde* birbirine paralel olarak yeni bir niteliği geliştirmiş olabiliyorlar. Buna paralel ya da yakınsak evrim adı veriliyor. Çok sayıda türemiş nitelik farklı soylarda birbirine paralel olarak bağımsız bir biçimde evrilirse, doğru ağacı ayırt etmek çok daha güçleşiyor. Dolayısıyla, kladistlerin "homoplazi" adını verdiği bu tür bir tutarlılık eksikliği, taksonların dallanma örüntülerini doğru olarak saptama çabaları açısından istenmeyen bir gürültü olarak nitelendiriliyor. Ancak bu durum söz konusu gürültüde hiç düzenlilik olmadığı anlamına gelmiyor. Nitekim geçtiğimiz yıllarda Sanderson ve Donoghue (1989) bir ağaçtaki takson sayısı arttıkça, tutarlılığın karakteristik bir tarzda azaldığını gösterdiler.

Önce Sanderson ve Donoghue tarafından tutarlılık indeksi adıyla kullanılan homoplazi ölçütünden ve araştırmacıların elde ettikleri sonuçlardan söz etmek istiyorum. Bunun ardından sabit ve deformasyon sürecindeki engebeli sahalarda dallanan uyarlanımsal yürüyüşlerin tutarlılık indeksi ve diğer homoplazi ölçütleri açısından anlamı üzerinde duracağız. Son olarak da, Sanderson ve Donoghue tarafından elde edilen sonuçların anlamı konusuna döneceğim ve çarpıcı bir noktaya değineceğim: Araştırmacıların verileri gelişigüzel genel bir değerlendirmede çok boyutlu nitelikler uzayında nötral bir filogenetik dallanmaya denk düşen sıfır modeliyle uyumlu gibi görünüyor; buna karşılık, daha dikkatli incelendiğinde bu sonuçlar gözlemlenen homoplazinin küçük değişikliklerden muazzam altüst oluşlara kadar geniş bir yelpazede ısrarla deforme olmaya devam eden sahalardaki uyarlanımsal evrimle uyumlu olduğunu düşündürüyor.

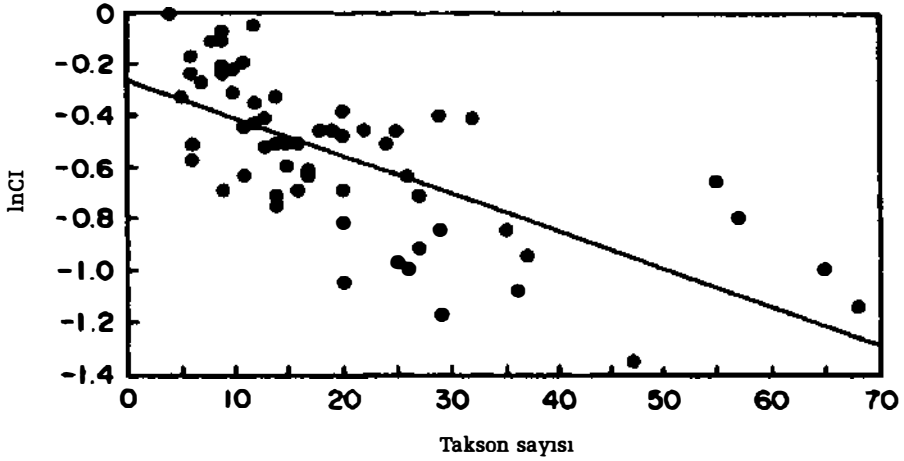
Sanderson ve Donoghue geçtiğimiz dönemlerde yapılan ve farklı birçok organizmayı –hayvan, bitki ve mantar– ve proteinler ve DNA da dahil olmak üzere çok sayıda morfolojik ve moleküler veriyi kapsayan 60 kladistik analizi inceleyerek vardıkları sonuçları bildirdiler. Analizlerinde temel aldıkları bağımsız değişkenler (1) çalışmada 70'e kadar çıkan terminal takson sayısı; (2) her bir çalışmada analiz edilen türemiş nitelik sayısı; (3) analiz edilen taksonun, türden sınıflara/şubelere kadar taksonomik sırası. Bağımlı değişken olarak da sistematikçiler tarafından sık kullanılan genel bir homoplazi ölçütü olan tutarlılık indeksini temel aldıklarını belirtiyorlar. Dallanan belli bir ağaçta ataya özgü kökenin *N* "0" değerlerini kapsayan bir liste şeklinde tanımlandığı düşünülebilirdi; bunlar niteliklerden her birinin terminal taksonlardan birinde

ya da birden fazlasında türeyecek ataya özgü halini temsil edecekti. Yükselen dalların her birinde bir ya da birden çok nitelik durum değiştirebilirdi. Dolayısıyla, birinci ve on yedinci nitelikler soldaki ilk dalda değişim geçirerek ataya özgü olmaktan çıkıp türemiş olabilirdi. Ağaçta daha yukarılara çıkıldıkça başka bazı nitelikler ataya özgü olmaktan çıkıp türemiş niteliğe dönüşmüş olabilirdi. İndirgenen kladogramda herhangi bir tutarsızlık yoksa, her bir nitelik ataya özgü biçiminden bir kere türeyecek ve o daldan yükselen bütün terminal taksonlarda türemiş haliyle varlığını sürdürecekti. Homoplazi ya da tutarsızlıktan söz edebilmek için, örneğin soldaki ilk dalda değişerek ataya özgü biçimden türemiş biçime geçmiş 1 kodlu bir niteliğin bir *başka* dalda da ataya özgü biçimden türemiş biçime dönüştüğünü varsaymak gerekiyordu. Eğer 1 kodlu niteliğin herhangi bir dalda geriye doğru değişerek, ataya özgü bir biçime dönüştüğü varsayılıyorsa, yine homoplazi söz konusu oluyordu.

Tutarlılık indeksi, payında bir ya da birden çok terminal taksonda toplam türemiş nitelik sayısının yer aldığı bir oran. Burada pay *N*. Paydada ise ağaçta ataya özgü *N* niteliklerin türemişe, türemiş niteliklerin de ataya özgü niteliğe dönüştüğü durumların toplam sayısı yer alıyor. Bu durumda çok sayıda paralel evrimin varlığı paydanın büyümesine neden oluyor ve maksimum değeri 1,0 olan tutarlılık indeksini düşürüyor.

Sanderson ve Donoghue tutarlılık indeksinin takson sayısına, türemiş nitelik sayısına ya da taksonomik sıraya göre sistematik olarak değişip değişmediğini sınayan bir regresyon analizi gerçekleştirdiklerini bildiriyorlar. Elde ettikleri başlıca sonuçlar ilginç. İndekste net olarak yalnızca bir eğilim gözlemleniyor. Çalışmadaki takson sayısı arttıkça indeks değeri düşüyor. Yazarlar indeksin doğal logaritması takson sayısına göre işaretlendiği taktirde, doğrusal regresyon analizinde varyansın yüzde 50'sinin açıklanabildiğini belirlemişler. Gözlemlenen eğim –0,0158 değerinde (Şekil 3.5). Takson sayısıyla ilgili bu belirgin eğilime karşılık, nitelik sayısı ya da taksonomik sıra açılarından herhangi bir eğilim gözlemlenmediği bildiriliyor. Ayrı ayrı ele alındığında hem bitkiler hem hayvanlar hem de morfolojik ve moleküler çalışmalar açısından neredeyse birbirinin aynı sonuçlar elde edilmiş.

Kuşkusuz çalışmada takson sayısı arttıkça niteliklerin homoplazi sergileme olasılığının artması akla uygun bir sonuç. Dolayısıyla, takson sayısı arttıkça tutarlılık indeksinin azalması da beklenen bir sonuç. Ama çok farklı yöntemlerle incelenmiş bu kadar farklı sistemlere ait verilerin tek bir regresyon analiziyle bu kadar iyi betimlenebilmesi çok şaşırtıcı.



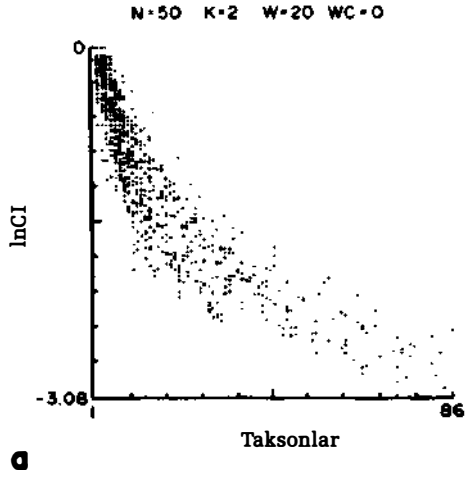
Şekil **3.5** *Kladistik çalışmaların her birinde, takson sayısına göre tutarlılık indeksinin doğal logaritması. (Sanderson ve Donoghue, 1989). CI: consistency index, tutarlılık indeksi.*

Şimdi de sabit ya da değişen uyumluluk sahaları üzerinde dallanan uyarlanımsal süreçleri araştırmanın ıraksak ve yakınsak evrime ışık tutan sonuçlar sağlaması, tersten ele aldığımızda da ıraksaklık ve yakınsaklık ölçütlerinin uyumluluk sahalarının yapısına ilişkin bilgi vermesi mümkün mü sorusunu tartışmak istiyorum. Bunun ardından da geri dönüp Sanderson ve Donoghue'nün elde ettikleri sonuçların genel olarak evrim konusunda neleri düşündürdüğünü soracağım.

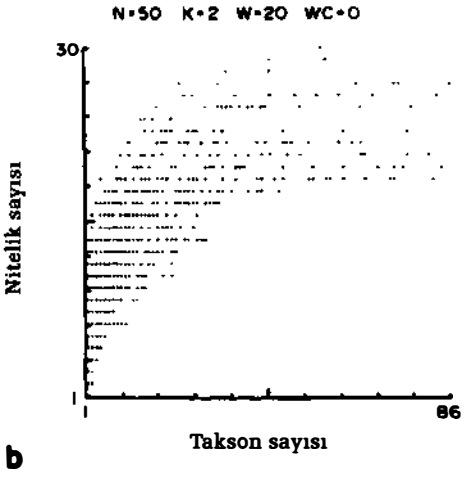
Üzerinde durulması gereken birinci önemli nokta ıraksak evrimin de yakınsak evrimin de bize uyumluluk sahalarının yapısına ilişkin bilgi verebildiği. Yakınsaklık uyumluluk sahasında başlangıçtaki farklı noktalardan aynı ya da yakın tepelere doğru uyarlanım tırmanışlarını temsil edebilir. *NK* sahalarını düşünelim. Her bir dizinin her taksonda var olan ya da olmayan *N* sayıda niteliği kapsayan listeye denk düştüğünü varsayalım. Örneğin $N = 100$ gibi görece geniş bir nitelik listesi için $K = 2$ sahalarına odaklanalım. Bu $K = 2$ sahalarında en yüksek optimumlar birbirlerine en yakın olanlar. Dallanmanın takson dallanmalarını temsil ettiği böyle engebeli çok doruklu bir sahada dallanan uyarlanımsal yürüyüşleri kafanızda canlandırın. Bu durumda çok boyutlu uzayda bu yürüyüşler kısmen birbirinden *uzaklaşacaktır*. Yani, birbirinden uzaklaşan taksonlar arasındaki Hamming mesafeleri artma eğilimi gösterecektir. Tersine, eğer bu yürüyüşler *aynı* lokal optimuma, hatta yakınlarda, *Kütlesel Merkez* benzeri yapıda toplaşmış yüksek optimum kümelerine doğru tırmanıyorsa, birbirinden bağımsız soylar paralel olarak aynı nitelikleri ge-

liştirecekler, dallanma da Hamming mesafelerinde *yansınsak* bir süreç olma eğilimi gösterecektir. Çok doruklu engebeli uyumluluk sahalarındaki uyarlanımsal yürüyüşler sırasında hem ıraksaklaşma hem de yakınsaklaşma görüleceği açık. Yakınsaklaşma derecesini, sahanın yapısı, tepelerin birbirine ne kadar yakın olduğu, uyarlanımsal yürüyüşlerde dallanma hızı ve uyarlanımın uyum başarısı daha yüksek komşulardan geçmek zorunda mı olduğu yoksa daha genel bir akış mı göstereceği belirleyecektir. Ayrıca, görece ıraksaklık ve yakınsaklık hızlarını, kitabın bu bölümünün büyük bir kısmında varsaydığım gibi sahanın sabit mi olduğu yoksa yukarıda ve altıncı bölümde tartışıldığı gibi çevresel değişiklikler ya da birlikte evrim sonucunda deforme mi olduğu belirleyecektir.

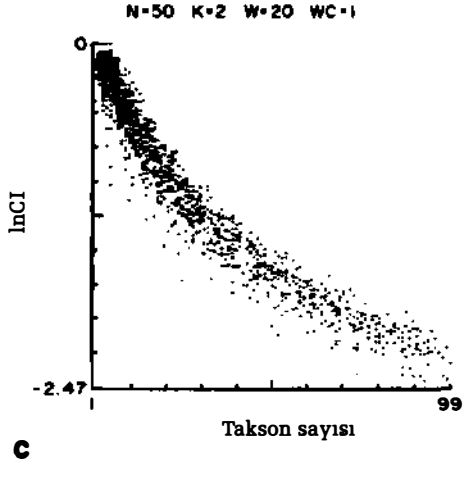
Şekil 3.6'da bu fikirler sergileniyor. Sonke Johnsen ve ben ***NK*** modeliyle filogenetik dallanma modeli oluşturmak için uyarlanımsal süreçteki dallanmanın almaşık taksonlar yukarı doğru tırmanırken gerçekleşebileceğini varsaydık. Somutlarsak, zamandaki her adımda mevcut taksonların her birinin bütün tek mutant komşularını incelediğini ve uyum başarısı daha yüksek rastgele bir komşu seçtiğini varsaydık. İki ya da daha fazla tek mutant komşunun uyum başarısı daha yüksekse, taksonun sabit bir olasılıkla (*P*) dallanarak iki türemiş taksona ayrıldığını varsaydık. Dolayısıyla, *P* dallanma hızını sabitliyor ve niteliklerin değişme hızının fonksiyonu olarak yeni taksonlar oluşturuyordu. Başlangıçta rastgele seçilen taksonun nitelikleri ataya özgü hali yansıtan değerler olarak tanımladık, böylece dallanan taksonların her birinin ataya özgü ya da türemiş kendi karma nitelik değerleriyle ayırt edilmelerine olanak verdik. Yukarıda belirtildiği gibi, modele dış dünyada fiziksel ya da birlikte evrilen süreçler sonucunda gerçekleşen değişikliklerin etkisini de dahil etmek için, uyarlanım sürecindeki her bir taksonu temsil eden nokta ile, dış dünyada 1 ve 0 değerlerinin *N* vektörü temelinde elde edilen *w* sayıda nokta arasında bağlantı kuruluyordu. Bu durumda dünyadaki değişiklikler *N* sayıda vektörde bir ya da birden çok parça değiştirilerek gerçekleştirilmiş oluyordu. Şekil 3.6*a* ve 3.6*c*'nin her ikisinde de, dünya sabitken ve değişirken tutarlılık indeksi logaritmik değerinin iç bükey yüzü yukarıya doğru olmak üzere, takson sayısına göre azaldığı görülüyor. Dahası, dünya ister sabit olsun ister değişsin eğriler dikkat çekici ölçüde birbirine benziyor.


N=50 K=2 W=20 WC=0
0
lnCI
-3.08
1
86
Taksonlar

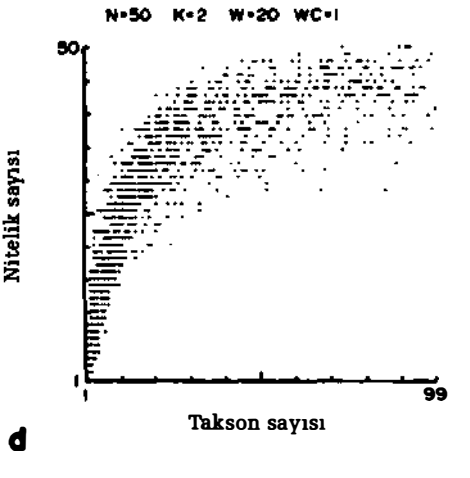
a


N=50 K=2 W=20 WC=0
30
Nitelik sayısı
1
86
Takson sayısı

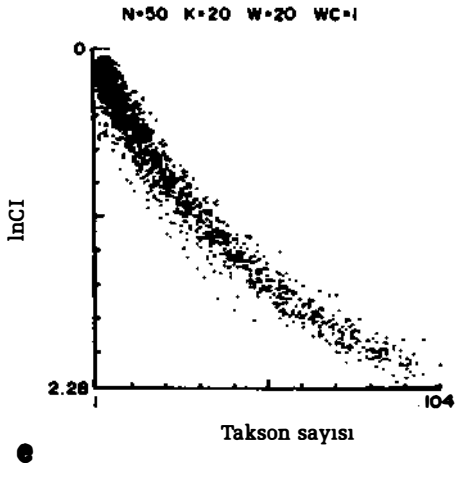
b


N=50 K=2 W=20 WC=1
0
lnCI
-2.47
1
99
Takson sayısı

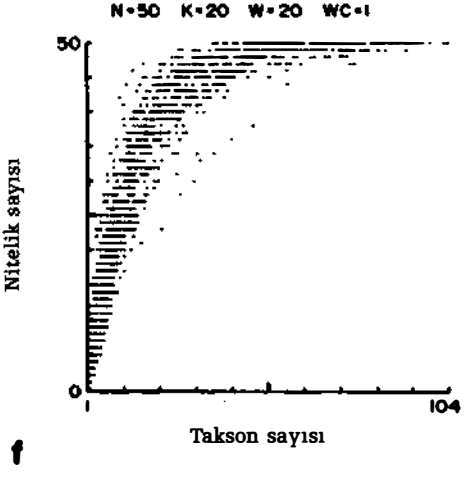
c


N=50 K=2 W=20 WC=1
50
Nitelik sayısı
1
99
Takson sayısı

d


N=50 K=20 W=20 WC=1
0
lnCI
2.28
1
104
Takson sayısı

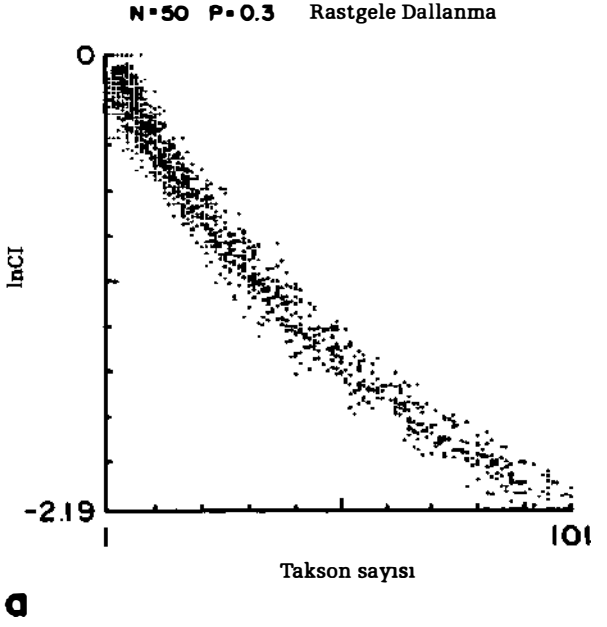
e

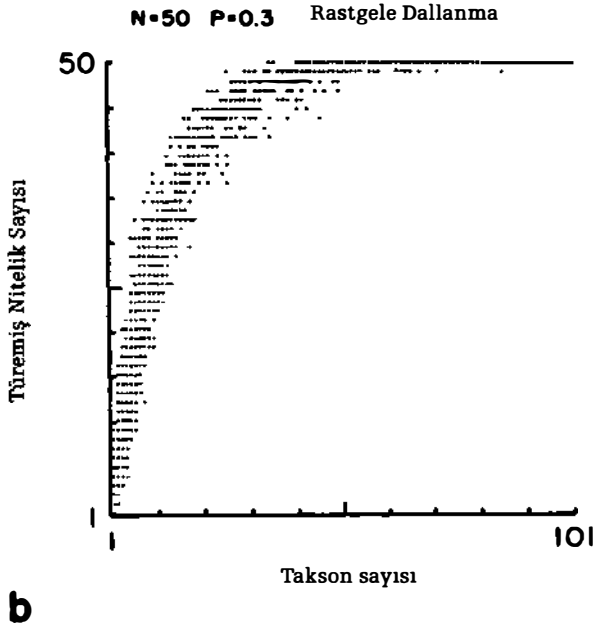

N=50 K=20 W=20 WC=1
50
Nitelik sayısı
0
1
104
Takson sayısı

f

Tutarlılık indeksiyle takson sayısı arasında ilişkinin esas olarak nötral sıfır modeliyle açıklanabileceği gözden kaçırılmamalı. Bu da ıraksama ve yakınsama süreçlerinin gerçekleşmesi için, dallanan soyların sahalarda tepelere tırmanışının mutlaka engebeli sabit sahalarda ya da deformasyon geçiren sahalarda gerçekleşmesi gibi mantıksal bir zorunluluk olmadığına işaret ediyor. Dallanan soyların uyum başarısı değerlerini göz ardı ettiği ve yalnızca *N*–boyutlu bir nitelikler uzayında rastgele yürüyüp dallandığı bir sıfır hipotezini ele alalım. Şekil 3.7*a*'da her an dallanma olasılığı 0,3 olarak kabul edildiğinde *N* = 50 için sonuçlar görülüyor. Böylece evrilen taksonların her biri 0,3 olasılıkla her adımda rastgele 0'dan 1'e ya da 1'den 0'a nitelik değiştiriyor ve 2 taksona ayrılıyor. Taksonlar dallanırsa, her biri rastgele seçilen farklı bir niteliğe geçiyor. Sonuçlar Şekil 3.6*a*, *c* ve *e*'de gösterilenlerle neredeyse aynı. Şekil 3.7*b*'de ise rastgele dallanan nötral modelde nitelik ile takson ilişkisini gösteren eğri görülüyor.

Şekil **3.6** *(a), NK modelindeki filogenetik dallanmaların analizi temelinde, takson sayısına göre tutarlılık indeksinin doğal logaritması. Modelde wc = 0 değişmeyen bir dış dünya, dolayısıyla da sabit bir saha anlamına gelmektedir. Her kuşakta iki taksona dallanma olasılığı 0,3.'tür (b) Grafikte bir soydaki takson sayısına göre, dallanan bu soyun ataya özgü biçiminden bir ya da birden çok kere ayrılmış türemiş niteliklerinin sayısı gösterilmektedir. Her durumda verilerde 100 ağacın ortalaması alınmıştır. (c) Her kuşakta yalnızca dünyadaki bir noktanın değişmesi durumunda (a) grafiğinin aldığı şekil. Bu durumda saha üzerinde taksonlar dallanırken deforme olmaktadırlar. (d) Her kuşakta yalnızca dünyadaki bir noktanın değişmesi durumunda (b) grafiğinin aldığı şekil. (e) K = 20 olması ve her kuşakta yalnızca dünyadaki bir noktanın değişmesi durumunda (a) grafiğinin aldığı şekil. Bu durumda saha daha engebelidir ve üzerinde taksonların dallanışı sırasında deforme olmaktadır. (f) K = 20 olması ve her kuşakta yalnızca dünyadaki bir noktanın değişmesi durumunda (b) grafiğinin aldığı şekil. CI (consistency index) tutarlılık indeksi.*





Şekil **3.7** *(a) N = 50 nitelikli uzayda filogenetik dallanmayı gösteren nötral model. Kuşak başına dallanma olasılığı = 0,3. (b) N = 50 nitelik ve kuşak başına dallanma olasılığı = 0,3 olan nötral modelde nitelik–takson ilişkisini gösteren dağılım grafiği. CI, consistency index, tutarlılık indeksi.*

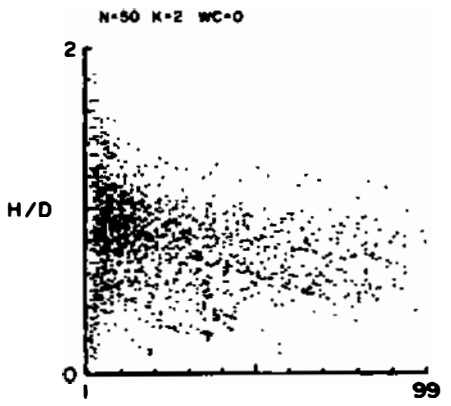
Bu sonuçlar geniş bir yelpazedeki farklı birçok sahada ve çok sayıda farklı değişim hızında, hatta *N*–boyutlu bir nitelik uzayında gerçekleşen uyarlanımsal olmayan farklı birçok rastgele dallanmada, tutarlılık indeksiyle takson sayısı arasındaki ilişkinin neredeyse birbirinin aynı olduğunu gösteriyor. Bu da tutarlılık indeksinin uyumluluk sahalarının temelindeki yapı açısından hayli duyarsız bir ölçüt olabileceğine işaret ediyor. Bu duyarsızlık, çok boyutlu nitelik uzaylarındaki rastgele dallanan yürüyüşler üzerinden engebeli sabit ya da deformasyon sürecindeki sahalarda uyarlanımsal evrime ilişkin hipotezleri birbirinden ayırt etmek açısından bu indeksin yeterli bir kılavuz olmadığını düşündürüyor. Bu açıdan daha yararlı olabilecek daha duyarlı bazı ıraksama ve yakınsama ölçütleri olduğunu belirtmekte yarar var.

Şimdi sunacağım iki ölçüt, *H/D* ve *H/P* saha yapısına makul düzeyde duyarlı gibi görünüyor. Bunların ikisi de evrim sürecinde ataya özgü kökten ne kadar uzaklaştıklarına göre taksonların nitelik uzayındaki yayılma hızını ölçüyor. Organizmalarının *N* sayıdaki niteliklerinin 1 ya da 0 olmasına göre birbirinden ayrılan takson soylarının dallanmasını ele alalım. Filogenetik soyağacında uç dalları oluşturan terminal taksonlarla ilgili üç doğal mesafe var. Birincisi her bir terminal takson çifti arasındaki Hamming mesafesi; bu bize çiftlerin üyeleri arasındaki ortalama Hamming mesafesini veriyor. Bu mesafe terminal taksonlardaki fenotiplerin birbirlerine ne kadar benzediğini ölçüyor. Bu ölçütü *H* olarak adlandıralım. İkinci doğal mesafe her bir terminal taksonu atası olduğu varsayılan taksondan farklılaştıran nitelik sayısını ölçüyor. Bu da her bir terminal taksonu ataya özgü taksondan uzaklaşma mesafesinin (*D*) ölçütü. Ağaçtaki ortalama *D* değeri bütün taksonların aldıkları mesafe ortalamasını veren makul bir ölçüt. (*D* değerine sistematikçiler ilerleme derecesi adını veriyorlar.) Üçüncü ölçüt ise en yakın ortak atadan başlayarak bir terminal taksondan diğerine toplam nitelik değişikliği sayısının izini sürüyor. Dallanan ağacın bütününün toplamı olan bu ölçüt terminal çiftlerin iki üyesini ortak atadan ayıran ortalama nitelik değişikliği sayısını veriyor. Bu ölçütü de *P* olarak adlandıralım. (*P* zaman zaman patristik mesafe olarak da adlandırılıyor.) Bu durumda herhangi bir terminal takson çiftinin ağacın bütünü üzerinden hesaplanan ortalama *H/D* ve *H/P* oranları, taksonların en eski ya da en yakın ortak atalarından uzaklaşma derecelerine bağlı olarak bu taksonlardaki fenotiplerin birbirlerine ne kadar uzak olduklarını gösteren değerleri veriyor. Uyumluluk sahalarına bağlı yakınsama fazlaysa, *H/D* ve *H/P* değerlerinin düşük olması beklenecektir. Sahaların yakınsamayı desteklememesi nedeniyle ya da taksonların uyum başarısı değerlerini göz ardı etmeleri ve nitelik uzayında rastgele dallanan yürüyüşlerle birbirlerinden uzaklaşmaları ya da fiziksel değişiklikler ya da birlikte evrilme süreçlerindeki değişiklikler sonucunda sahanın hızla deforme olması nedeniyle yakınsama çok az görülüyorsa, *H/D* ve *H/P* değerlerinin yüksek olması beklenecektir. (Aşağıda ele alacağım *H/D* oranında *H* değeri terminal takson çiftlerinin bütününün ortalamasını, *D* değeriyse terminal takson-

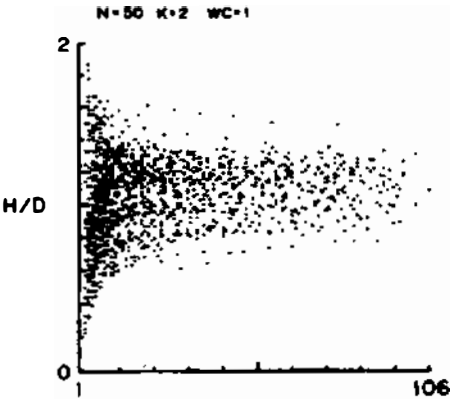
larla varsayılan kökenleri arasındaki mesafelerin ortalamasını temsil ediyor. Buna karşılık, *H/P* oranı her bir terminal takson çifti için ayrı ayrı hesaplanıyor ve ağacın bütününün ortalaması alınıyor.)

Şekil 3.8 *a–c* ve 3.9 *a–e*'de görüldüğü gibi, *NK* modelini kullanan ilk çalışmalar bu sezgileri doğruluyor. Duyarlılık düzeyi görece düşük olan tutarlılık indeksinden farklı olarak, *H/D* ve *H/P* oranları uyumluluk sahasının yapısına ve deformasyon hızına çok duyarlılar. Ayrıca, sabit ya da deformasyon sürecindeki sahalardaki dağılımlar nötral rastgele dallanma modelindekilerden açıkça ayırt edilebiliyor. Bu şekillerde yapıları ve deformasyon hızları birbirinin aynı olan sahalardaki 100 bağımsız dallanma yürüyüşü gösteriliyor. Her bir saha koşulunda *H/D* ve *H/P* değerlerinin geniş bir alana dağıldığını görüyoruz, bu da özgül bir dallanma yürüyüşüne en uygun saha modeli seçilirken dikkatli davranmak ve elde yeterli veri bulunduğundan emin olmak gerektiğini düşündürüyor.

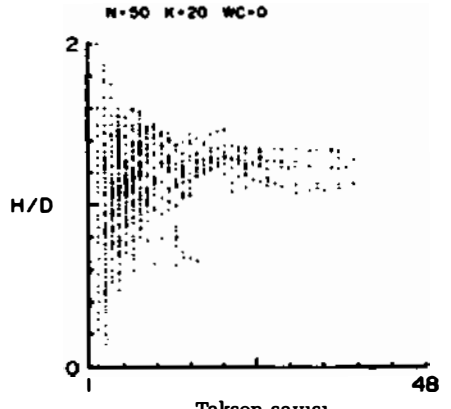
Şekil 3.8 *Bir NK sahasında dallanan filogenetik modellerdeki takson sayısına göre, H/D dağılım grafiği. Her durumda N = 50'dir. Her kuşakta dallanma olasılığı 0,3'tür. (a) K = 2, we = 0 (sabit saha). (b) K = 2, wc = l; dolayısıyla her an dünyadaki bir nokta değişmektedir. Organizmalardaki her bir noktayla dünyadaki w = 20 nokta arasında bağlantı kurulmaktadır. (c) K = 20, wc = 0. (d) K = 20, wc = l. (e) K = 2, we = O, veriler N–boyutlu bir nitelik uzayında rastgele dallanmayı kapsayan nötral modeli yansıtmaktadır.*


N=50 K=2 WC=0
2
H/D
0
1
99
Takson sayısı

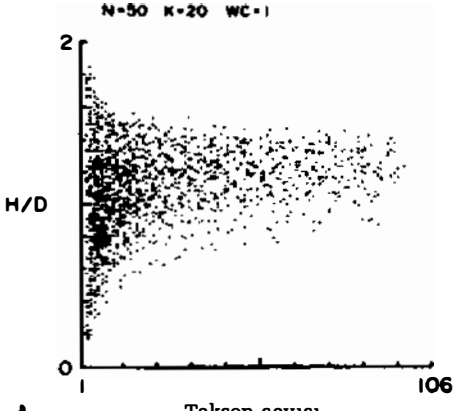
a


N=50 K=2 WC=1
2
H/D
0
1
106
Takson sayısı

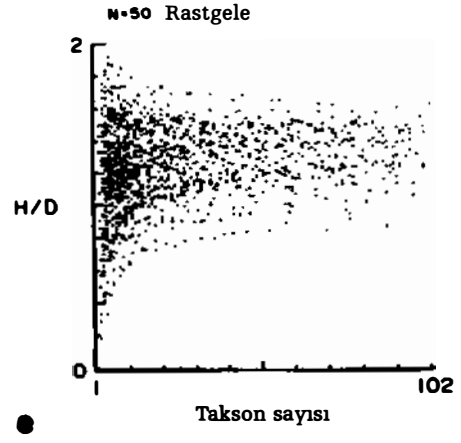
b


N=50 K=20 WC=0
2
H/D
0
1
48
Takson sayısı

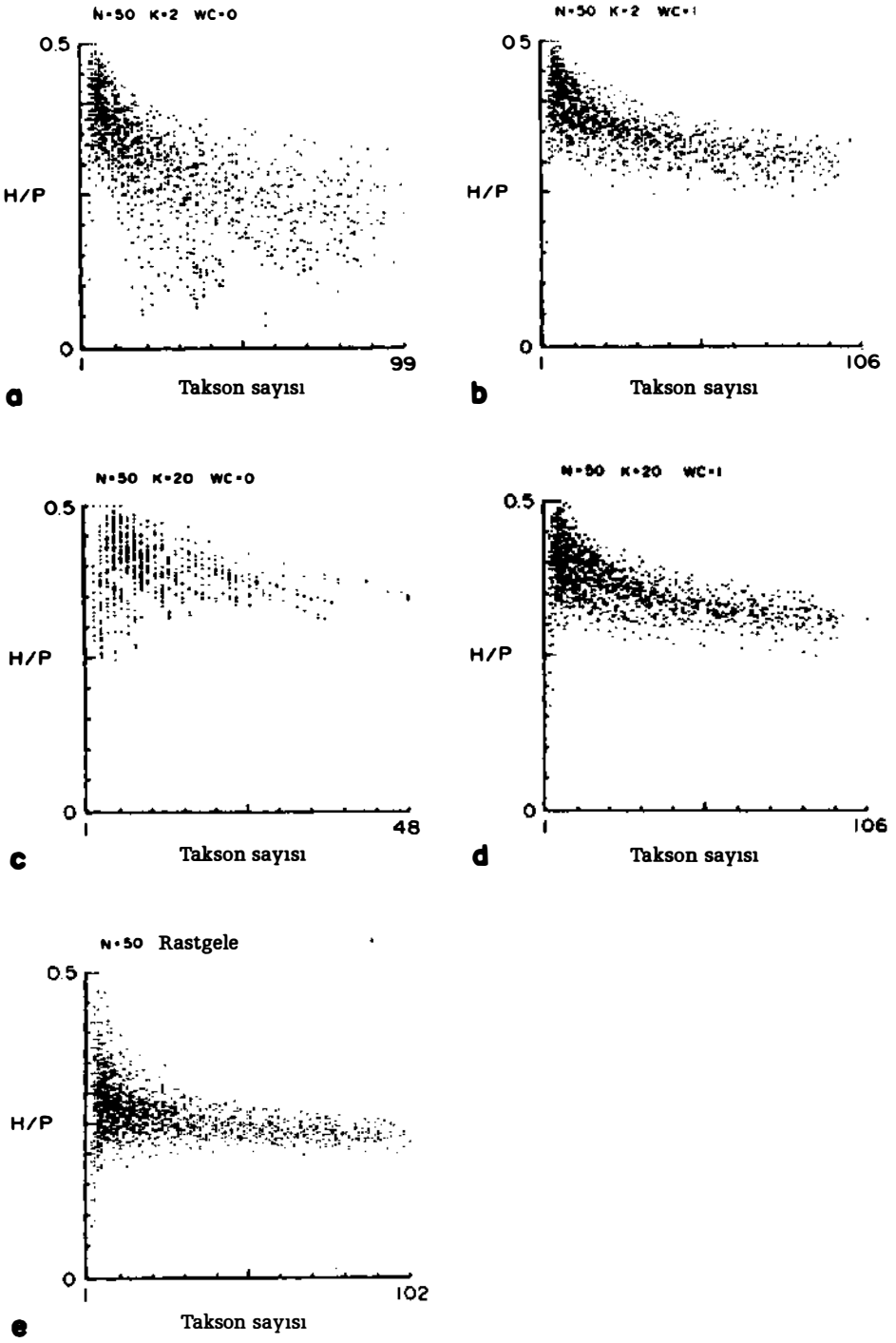
c


N=50 K=20 WC=1
2
H/D
0
1
106
Takson sayısı

d


N=50 Rastgele
2
H/D
0
1
102
Takson sayısı

e



Şekil 3.9 *Bir NK sahasında dallanan filogenetik modellerdeki takson sayısına göre, H/P dağılım grafiği. Her durumda N = 50'dir ve her kuşakta dallanma olasılığı 0,3'tür. (a) K = 2 wc = 0 (sabit saha). (b) K = 2, wc = l. (c) K = 20, wc = 0. (d) K = 20, wc = l. (e) K = 2, wc = O, veriler N–boyutlu bir nitelik uzayında rastgele dallanmayı kapsayan nötral modeli yansıtmaktadır.*

H/D ve *H/P* oranlarında belirleyici olan yalnızca uyumluluk sahasının yapısı değil, sahada hangi sıklıkta dallanma yaşandığı ve sahanın hangi sıklıkta deforme olduğu da belirleyici etmenler. Sahalardaki deformasyon sıklığı ve bunların ne ölçüde sarsıcı boyutlara ulaştığı konusunda bağımsız kanıtlara sahip olmakta yarar var.

Hem ağaçlardaki homoplazi örüntüleri hem de bu ağaçlardaki dallanma sıklıkları bize sahaların hangi sıklıkta deforme olduğu ve deformasyonun hangi sarsıcı boyutlara ulaştığı konusunda kanıtlar sunuyor. Saha uzun süre sabit kalıyor ve sonra sarsıcı değişiklikler geçiriyorsa, halen başarılı olan taksonların uyum başarısının düşmesini, gelişmeye fırsat veren yön sayısı ansızın artacağı için de sekme etkisiyle bir yayılım atılımı yaşanmasını beklemeliyiz. Bu yayılım atılımı iki şekilde ortaya çıkabilir. Birincisi, sarsıcı deformasyondan hemen sonra dallanma hızı artıyor, sonra da bir sonraki altüst oluşa kadar giderek azalıyorsa. İkincisi, belirgin ölçülerdeki bir deformasyondan sonra, hayli sabitlenmiş nitelikler değişiyor ama ardından kilitleniyorsa. Bu kilitlenmeye *homoplastik niteliklerin yerleşiminde bir yanlılık* olarak bakılması gerekir; bu niteliklerin ağaçların nitelik değişikliği yaşanan düğüm noktalarında ortaya çıkması ama terminal taksonlara daha yakın olan sonraki düğüm noktalarında tutarlılıklarını korumaları beklenecektir.

Sahalarda yaşanan değişiklikler biraz daha sık ve daha az sarsıcıysa, yayılım atılımlarının daha zayıf olması beklenecektir. Sahada sık sık ama hafif deformasyonlar yaşanıyorsa, taksonlar aşağı yukarı tekdüze bir hızla dallanmaya devam edecektir. Bu gibi süregiden yayılımlar da iki şekilde belirecektir: Dallanma tekdüzedir ve homoplastik nitelikler ağaçlara tekdüze yayılır.

Engebeli sahaların bu özellikleri saha değişikliklerinin hangi sıklıkla ve ne ölçüde sarsıcı boyutlarda yaşanacağı konusunda bilgi edinmek için, ağaçlardaki homoplastik niteliklerin yerleşim analizinden ve *D* ölçütünde nitelik birimi başına düşen dallanma hızını veren *varyans* analizinden yararlanmak mümkün olabilir. Ayrıca, *D* ölçütünde nitelik değişimi başına düşen ortalama dallanma hızı, taksonların aşağı yukarı hangi sıklıkla dallandığı konusunda da bilgi verecektir. *H/D* ve *H/P* ölçütleri de terminal taksonlarda kökenleriyle ya da ortak atalarıyla aralarındaki mesafeye göre yakınsamanın boyutları konusunda da bilgi verecektir.

Uyumluluk sahalarının yapısını ve deformasyon derecesini değerlendirirken homoplazi ölçütleri kullanılacaksa, yakınsama ve homoplazi uyarlanımsal evrimi yansıtıyor mu, yoksa bunlar yalnızca gelişim mekanizmalarındaki kısıtlamaların ve yanlılıkların bir sonucu mu sorusunu da yanıtlamak gerekir. *N* sayıda hipotetik niteliğe sahip bir organizmada gelişimle ilgili nedenlerle niteliklerin yalnızca iki halde (0 ya da 1) var olabileceğini ve belli bir nitelik sonucunda bu organizmadaki niteliklerin her birinin mutasyonlarla 0'dan 1'e dönüşme şansının 1'den 0'a dönüşme şansından daha büyük olduğunu varsayalım. Sayısal simülasyonlar, 0 ve 1 hallerine dönüşüm oranlarının birbirine eşit olduğu filo-

genetik dallanmalarla karşılaştırıldığında, ata türdeki *N* sayıda niteliğin hepsinin sürece kararsız 0 halinde ya da kararlı 1 halinde başlaması durumunda bir niteliği 0'dan 1'e doğru geçiren her yanlı mutasyonun, *H/D* ve *H/P* değerlerinin görece daha yüksek ya da görece daha düşük olduğu yanlı bir filogeneze yol açacağını doğruluyor. Buna karşın, *N* sayıdaki nitelikler türün atasında 1 ve 0 hallerine dengeli bir şekilde dağılmışsa –bu örnekteki dağılım dengesinde niteliklerin %80'i 1 halinde, %20'si ise 0 halinde– bu yanlılıklar *H/D* ve *H/P* değerlerinin çarpıklaşmasına neden olmuyor. Yeniden yapılandırılmış bütün filogenetik süreçlerde, her bir niteliğin ataya özgü halden türemiş hale dönüşümü sırasında önceki ya da sonraki hal lehine bir yanlılık yaşanıp yaşanmadığı değerlendirilebilir. Bu sayede varsayılan kökene sahip taksonun *N* nitelikle ilgili yanlılıklar açısından işe dengeli bir dağılımla başlayıp başlamadığını değerlendirmek mümkün olabilir. Kısacası, engebeli sahalarda uyum başarısı tepelerine doğru uyarlanımsal evrime bağlı yakınsama ile gelişimle ilgili mekanizmalarda mutasyonların belli bir doğrultuda yanlılık gösterdiği nitelik uzaylarındaki seçici nötral filogenetik dallanmayı birbirinden ayırt etmek mümkün olabilir.

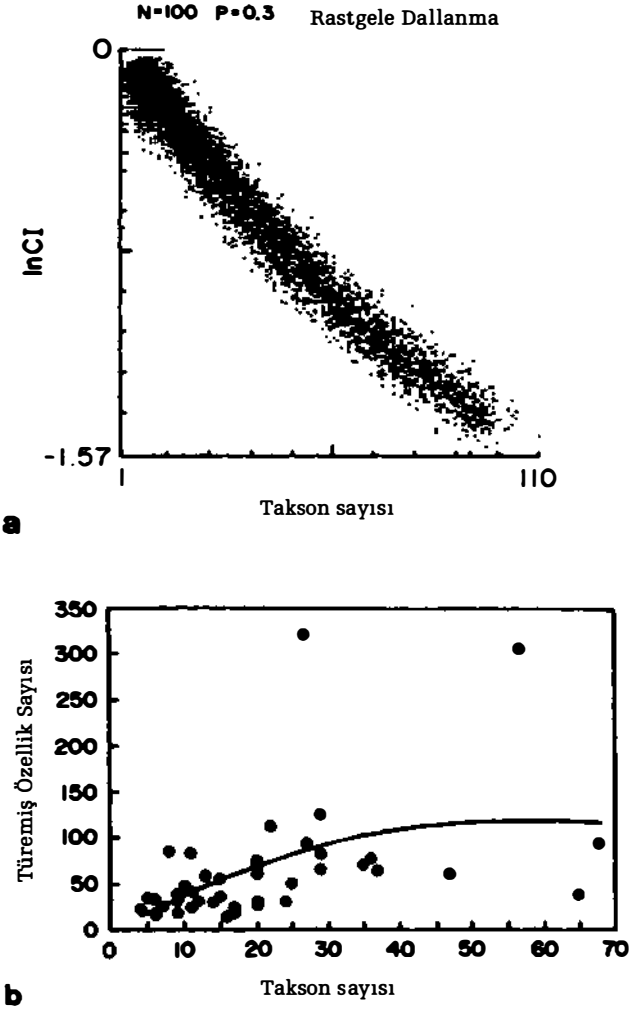
Özetlersek, deformasyon sürecindeki sahalarda evrimsel uyarlanımsal dallanmada hem ıraksama hem de yakınsama gerçekleşebiliyor. Süreci çalkantılı bir uyum başarısı denizinde dalgaların tepesinde sörf yapmaya benzetebiliriz. Amacımız filogenetik evrime temel oluşturan uyum başarısı yüzeylerinin yapısına ve deformasyon hızına ilişkin bilgi toplamak. Bunu yapabilmek için uyarlanımsal yakınsamayı ve uyarlanıma bağlı homoplaziyi sınırlı sayıda biçim ya da moleküler nitelik ve rastgele nötral filogenetik dallanma koşullarında gerçekleşen yanlı mutasyonlardan ayırt edebilmek gerekiyor. *H/D* ve *H/P* gibi duyarlı ölçütlerin kullanılarak ve filogenetik süreçlerde homoplastik niteliklerin dağılımını dikkatle analiz ederek böyle bir değerlendirme yapmak mümkün. Bu durumda halen verilerde gürültü sayılmanın ötesine geçemeyen homoplazi, asıl yeri olan veri rolünü üstlenebilecektir.

Şimdi de Sanderson–Donoghue'nun vardıkları sonuçların anlamına dönüyorum. İlk bakışta bu verilerin sıfır modeliyle açıklanması mümkün gibi görünüyor. Ancak veriler farklı takson düzeylerinde incelendiğinde sonuçların seçilime bağlı olduğu izlenimini ediniyoruz.

Sıfır modelinde tutarlılık indeksinin azalma hızını takson sayısına göre ayarlayan başlıca faktörün, değişerek ataya özgüden türemişe dönüşen nitelik sayısı, yani *N* olduğunu görüyoruz. *N* arttıkça, herhangi bir niteliğin değişerek birbirinden bağımsız iki soya dönüşme olasılığı azalıyor. Bunun sonucunda, *N* arttıkça sabit sayıdaki her takson grubunun tutarlılık indeksi de artıyor. Önemli faktörlerden ikincisini de zamanda her adımdaki dallanma olasılığı, yani *P* oluşturuyor. Dallanma hızı çok yavaşsa, çok düşük sayıda taksonun oluşum sürecinde çok sayıda nitelik hal değişimine uğruyor. Bunun sonucunda da herhangi bir nitelikte birden çok değişiklik gerçekleşme şansı artıyor ve söz konusu takson sayısı açısından tutarlılık indeksi, dallanma olasılığı yüksek olsa bulacağımız

değerden daha düşük oluyor. Kısacası, sabit sayıdaki her takson grubunda dallanma hızının yüksek olması tutarlılık indeksinin de yükselmesine yol açıyor.

Bu iki parametreyi temel aldığımızda Sanderson–Donoghue'nın sonuçları sıfır modeliyle açıklanabiliyor. Şekil 3. 10*a*'da $N = 100$ ve $P = 0,3$ olan bir rastgele dallanma modelinde tutarlılık indeksinin logaritmasıyla takson sayısı arasındaki tahmini ilişki görülüyor. Ortalama eğim kabaca –0,015 ve bu değer Sanderson ve Donoghue tarafından gözlemlenen –0,0158 değerine çok yakın (Şekil 3.5). Şekil 3.10*a*'daki dağılım grafiğinde yukarı doğru hafif bir içbükeylik gözlemleniyor. Şekil 3.5'teki veriler kuadratik tahmin yöntemiyle ele alındığında da aynı durum görülüyor.



Şekil **3.10** *Yüz boyutlu bir nitelik uzayında taksonların her kuşakta 0,3 olasılıkla rastgele dallandığı nötral modelde: (a) filogenetik modeldeki takson sayısına göre, tutarlılık indeksinin doğal logaritması; (b) Sanderson ve Donoghue (1989) tarafından bir araya getirilen çalışmalarda takson sayısına göre ifade edilen türemiş nitelik sayısı ve verilere uyan kaba kuadratik model regresyon eğrisi.*

Basit bir eğri oluşmasıyla karşılaştırıldığında, bu verilerin dağılımı sıfır modelinin kapasitesine daha uygun. Gerçi Şekil 3.10*a*'dakine çok benzer bir eğriye *N* değerini artırarak *ve P* değerini azaltarak ya da *N* değerini azaltarak *ve P* değerini artırarak da ulaşılabilir, ama bu çalışmalarda *nitelik sayısıyla takson sayısı* arasında gözlemlenen ilişki konusunda özgül kestirimlere ulaşmak için herhangi bir *N* ve *P* değeri yeterli olacaktır. *N* = 100 ve *P* = 0,3 değerlerinin seçilmiş olması, nitelik– takson ilişkisinin başlangıçtaki eğiminin yaklaşık 3 olabileceğini düşündürüyor. Ayrıca, toplam nitelik sayısı *N* olduğuna göre, eğrinin doyma noktasının da 100 olması beklenecektir. Şekil 3.10*b*'de Sanderson ve Donoghue'ın verileri ve kuadratik regresyon çizgisi görülüyor. Başlangıçtaki eğimin kabaca 3 olduğunu kabul edebiliriz. Daha az ikna edici olmakla birlikte, bunu her biri 300'ün üzerinde niteliğe sahip iki önemli takson izlediği için asimptot da yaklaşık 100 olabilir. Öte yandan, tek bir *N* ve *P* seçimiyle sıfır modelinin hem Şekil 3.10*a*'ya hem de Şekil 3.10*b*'ye uyması pek beklenemez. Bu başarı sıfır modelinin belli ölçüde tahmin gücü olduğunu düşündürüyor.

Sanderson–Donoghue'nun verileri temelinde hangi çıkarımları yapabiliriz? Birincisi, iki açıdan ihtiyatlı olmakta yarar var. Çalışma sayısı, dolayısıyla da veri elde edilen nokta sayısı çok sınırlı olmaya devam ediyor. İkincisi, "veriler" morfolojik ve moleküler taksonomik verilere dayanarak yeniden yapılandırılan ağaçlardan elde edilen tutarlılık indeksleri. Bu sonuçlar bize gerçek yaşamdaki biyolojik çeşitlilikten çok, sistematikçilerin nasıl sınıflandırma yaptıklarına ve ağaç inşa etme algoritmalarının ne kadar akla uygun olduğuna ilişkin bilgi veriyor. Bunları göz önünde bulundurarak incelediğimizde, Şekil 3.6*a*, *c*, *e* ve *f*'deki ve Şekil 3.7'deki çok farklı uyarlanımsal süreçlerde, Şekil 310*a*'dakine benzeyen, birbirine çok yakın eğriler elde edildiğini görüyoruz. Bu grafikteki eğimler arasındaki hafif farklılıklar, farklı modellerdeki *N* değerleri istenildiği gibi artırılarak ya da azaltılarak değiştirilebilir. Kısacası, gerek uyarlanımsal evrimin *NK* modelinin gerekse rastgele dallanma sıfır modelinin Sanderson ve Donoghue tarafından analiz edilen tutarlılık indeksi verileriyle uyumlu olduğunu görüyoruz. Sonuç olarak bu verilerle, filogenetik dallanmanın temellerini açıklarken kullanılabilecek alternatif kuvvet, uyarlanım ya da sürüklenme modelleri arasında ayrım yapmanın kolay olmadığı anlaşılıyor.

Gerçi eldeki verilerle rastgele dallanma sıfır modelini dışlamanın kolay olmadığı açık, ama Sanderson–Donoghue verilerinin bir özelliğini rastgele dallanma modeliyle bağdaştırmak zor. Yazarlar türlerden şubelere kadar her taksonomik düzeyde aynı istatistiksel özellikleri bulduklarını bildiriyorlar. Gerçi bunun sağlam bir sonuç olduğunu söylemek için yeterli veri yok, ama geçerli olduğunu varsayalım. Şaşırtıcı olan rastgele modelde türlerin ortaya çıkışına olanak veren nitelik değişiklikleriyle sınıfların/şubelerin ortaya çıkışına olanak veren nitelik değişikliklerinin çok farklı *zaman ölçekleri* gerektirdiğinin görülmesi. Türlere olanak veren değişikliklerin çok yaygın olmasına karşın, sı-

nıflara/şubelere olanak verenlerle çok seyrek karşılaşılıyor.

Bu fenomenleri *NK* modelinin hiyerarşik versiyonuna dayanan çekici bir hipotezle açıklamaya çalışabiliriz. Bazı noktaların yüksek düzeyde bir üretken sabitlenme özelliği varsa ve bu sayede başka birçok nokta üzerinde epistatik etki yapabiliyorlarsa, buna karşılık diğer bazı noktaların aşağı doğru epistatik sonuçları yetersizse ya da yoksa, yüksek düzeyde sabitlenmiş noktalar yalnızca dünyada sarsıcı değişiklikler yaşandığı zaman değişmeye eğilimli olacak, ardında da o halde kilitlenecektir. Yüksek düzeyde sabitlenmiş niteliklerin geçirecekleri değişiklikler aşağı doğru daha fazla etki yaptığı için de doğal olarak bu değişiklikler görece daha yüksek taksonomik sıra atfedilmiş değişikliklerle bağlantılandırılıyor. Buna karşılık, dünyadaki değişikliklerin dağılımı çok sayıda ufak değişikliğe karşılık az sayıda büyük değişikliğe işaret ediyorsa, yüksek düzeyde sabitlenmiş niteliklerdeki uyarlanımsal değişimlere seyrek rastlanacak, buna karşılık sık sık ufak tefek özelliklerle bağlantılı değişimler yaşanacaktır. Sonuç olarak, hiyerarşik epistatik etkileşimler yaşanan ve sık sık hafif, nadiren de büyük değişiklikler gözlemlenen bir dünyada, uyarlanımsal evrimin deformasyon sürecindeki sahalara tırmanmaya çalışması sonucunda karşımıza çeşitli zaman aralıklarında gözlemlenen böyle bir tablo çıkıyor.

Hiyerarşik epistatik etkileşim hipotezinin Sanderson–Donoghue sonuçlarıyla uyumluluğunu test etmek için, Johnsen'la birlikte hiyerarşik *NK* modelini kullandık ve sabitlenme düzeyi en yüksek olan on noktadaki değişiklikleri şube/sınıf düzeyindeki değişiklikler olarak tanımlarken, sabitlenme düzeyi en düşük olan on noktadaki değişiklikleri de tür düzeyindeki değişiklikler olarak nitelendirdik. Elde edilen veri bulutu, takson sayısına göre tutarlılık indeksi grafiğine işlendi ve Sanderson ve Donoghue'nın gözlemlediği verilerle eşleşen bir ortak eğriye denk düştüğü görüldü. Bu da hiyerarşik epistatik modelin mevcut verilerle uyumlu olduğunu düşündürüyordu.

Homoplazi probleminin ortaya çıkışı aslında bir fırsat. Evrim sürecinde ıraksama ve yakınsama örüntülerinin, morfolojik ve moleküler düzeylerdeki çok boyutlu nitelikler uzaylarında rastgele sürüklenme sonucunda birbiriyle bağlantılı karmaşık optimizasyon süreçlerine tanıklık etmemizi sağladığı kuşku götürmez. İnsan genom projesi bize gelecekte muazzam boyutlarda yeni veri vadediyor. Sistematikçilerin ve moleküler biyologların bu verileri filogenetik ağaçların inşasında kullanmaya dönük yoğun çabaları da bol meyve veriyor. Aynı verilerde Wright (1931, 1932) tarafından öngörülen ve evrimi yönettiği düşünülen uyumluluk sahalarının yapılarına ve geçirdikleri deformasyonlara işaret eden kanıtlar bulma çabaları daha yeni başladı. Sonuçların bu çabalara değip değmediğini söylemek için henüz çok erken. Ama bunların yararlı çabalar olduğunu söylemek için çok erken olmadığını rahatça söyleyebiliriz.

ENGEBELİ UYUMLULUK SAHALARINDA POPÜLASYON AKIŞI

Gerçek popülasyonlarda uyarlanımsal evrimin, sabit ya da deformasyona uğrayan uyumluluk sahalarında mutasyon, rekombinasyon, sürüklenme ve seçilim tarafından yürütülen bir arayış süreci olduğu açık. Bu bölümde uyumluluk sahalarının çok doruklu engebeli yapısının uyarlanım sürecindeki popülasyonların hem *evrilebilmesini* hem de *uzun süreli uyum başarılarını* nasıl yönettiğini araştıracağız. Organizmaların sahanın yapısını ve deformasyon hızını yöneten niteliklerinin ve mutasyon ve rekombinasyon sıklıkları gibi uyarlanımsal arayış süreci parametrelerinin doğal seçilime tabi olduğu şeklinde, inandırıcı bir önyargıyla işe başlamamız gerekiyor. Bu böyleyse, öncelikle 'sahaların ve arayış parametrelerinin hangi özellikleri uyarlanımsal evrimi optimize ediyor ve seçilim böyle bir optimizasyona ulaşabilir mi sorularını yanıtlamak zorundayız.

Bu bölümde eşeysiz haploid organizmaların düz ve engebeli sahalarda mutasyon, seçilim ve sürüklenme etkisi altındaki uyarlanımsal evrimini tartışacağım. Sahalar çok düz olduğunda bir karmaşıklık katastrofu olan hata katastrofunun ortaya çıktığını ve uyarlanım sürecindeki popülasyonların uyum başarısı tepelerinden aşağıdaki vadilere doğru kaydığını göreceğiz. Buna karşılık, sahalar çok engebeli olduğunda ikinci bir karmaşıklık katastrofunun ortaya çıktığına, uyarlanımın uzayın daracık bölgelerinde takılıp kalarak etkin bir arayış gerçekleştiremediklerine de tanıklık edeceğiz. Sahanın yapısı, mutasyon hızı ve popülasyon büyüklüğü açısından düzeltme yapılarak popülasyonların uzayın lokal bazı bölgelerinde "erimeye" başlamaları sağlandığı anda evrilebilirlik, yani uzayın makul büyüklükte bir bölümünde arayış kapasitesi optimum düzeye ulaşabiliyor. Sahanın yapısındaki ayarlamalarla uyum başarısı tepelerinin yamaçları mutasyon hızını ve abiyotik etkilerin ya da birlikte evrim kuvvetlerinin sahayı deforme etme hızını dengeleyecek ölçüde dik olması sağlandığında, uyum başarısı uzun süre optimum düzeyde sürdürülebiliyor. Öte yandan, evrilebilirliğin ve uzun süreli uyum başarısının birlikte optimum düzeyde kalıp kalamayacağı bilinmiyor.

Bu bölümün son kısmında, engebeli sahalarda arayış stratejisi olarak rekombinasyonun rolünü tartışacağım. Rekombinasyonun uyarlanımsal arayışa katkı yapma kapasitesi sahanın yapısına bağlı. Rekombinasyon bağıntısız sahalarda işe yaramıyor, ama iki durumda yararlı olabiliyor: (1) yüksek tepeler birbirine yakınsa, böylece genotip uzayındaki ortak konumlarına ilişkin karşılıklı bilgi taşıyorlarsa ve (2) evrilen sistemin bölümleri birbirlerinden yarı bağımsızsa ve bu sayede rekombine sistemin hem anneden hem de babadan avantaj sağlama şansı olacak şekilde birbirlerinin yerine geçebiliyorlarsa.

Mutasyon/Seçilim Hatası Katastrofu ve Maxwell'in Güçsüz Cini

İkinci bölümde uyarlanımsal evrimin genel özelliklerini ortaya koyulurken, seçilimin her zaman uyarlanım sürecindeki bir popülasyonu saptanan uyum düzeyi en yüksek varyanta doğru çekebilecek kadar güçlü olduğu varsayımı temel alındı. Dolayısıyla tepelere tırmanmayı sınırlandıran yegâne etmenler uyumluluk sahalarının topolojisi, tek mutant uyarlanımsal yürüyüşler için lokal optimumların varlığı ve uzun atlamalı evrimde uyum başarısı görece daha yüksek varyantların yarı kararlı var olma süreleriydi. Bu bölümde seçici uyarlanımın nispeten düz sahalarda karşılaştığı, yukarıda örtük bir şekilde dile getirilen genel bir sınırlılıktan söz edeceğiz:

> Mutasyon hızının sabit olduğu koşullarda, seçilime tabi birimlerin karmaşıklık düzeyi arttıkça birey başına düşen mutant sayısı artar. Bu gerçekleşirken belli bir eşik geçilince, artık seçilimin popülasyonu uyum başarısı en yüksek lokal varyantta tutması mümkün olmaz, hatalar birikir ve popülasyon nadir optimumlardan topluluğun uyum başarısı daha düşük ama daha tipik üyelerine doğru düşer.

Genel olarak mutasyon/seçilim hatası katastrofu klasik popülasyon genetiğinde gayet iyi tanınıyor. Burada önce popülasyon genetiğinde haploid *NK* modeliyle büyük bir benzerlik taşıyan bir haploid modeli, $K = 0$ limitinde mümkün olan en basit diploid modeli ele alacağım. Bu sahada tek bir optimum genotip var ve bu genotip mümkün olduğu ölçüde bağıntılı. Bundan sonra daha karmaşık ve daha gerçekçi bir problem üzerinde durarak, popülasyonların çok doruklu engebeli sahalardaki uyarlanım sürecini ele alacağız. Burada bunun henüz büyük ölçüde keşfedilmemiş bir alan olduğunu ve yanıtlar bulmaktan çok sorular soracağımızı vurgulamak istiyorum. Dolayısıyla, izleyen bölümün başlıca hedeflerinden biri, konuyu gelecekte daha ayrıntılı incelenmesi gereken alanlara işaret ederek ele almak olacak.

Klasik Genetik ve Hata Eşiği

Klasik tek–lokuslu teoride diploidlerde iki alelin, *A*l ve *A*2'nin, *A*1*A*1, *A* 1*A*2 ve *A*2*A*2 genotipleri, daha çok tercih edilen *A*2'nin *A*1'e dönüşmesi temelinde hesaplanan v mutasyon hızı ve daha az tercih edilen *A*1'in *A*2'ye dönüşmesi temelinde hesaplanan u mutasyon hızı ele alınır. Her iki alelin uyum başarısı birbirine eşitse, bu popülasyonda *A*1'in P_x denge sıklığı $v/(u + v)$ olacaktır. *A*1 aleyhine seçilim olması durumunda [bu durumda *A*1*A*l'in uyum başarısı $1 - s$, *A*1*A*2'nin uyum başarısı $1 - s/2$, *A*2*A*2'nin uyum başarısı da 1'dir, s $(0 \leq s \leq 1)$ ise iki homozigotun uyum başarıları arasındaki farktır], popülasyonda *A*1'in sıklık dağılımı konfluent hipergeometrik seri ile şöyle ifade edilecektir:

$$P_x = (u / u + v) \text{ x } (m(4Nu + 1, 4Nu + 4Nv + 1, 2Ns) / m(4Nv, 4Nu + 4Nv, 2Ns)) \quad (3.2)$$

Formülde N popülasyondaki birey sayısını temsil ediyor, m ise serideki terimlere gönderme yapıyor (Ewens 1979). $2Ns$ terimi büyükse ve negatifse, böylece s'in negatif olmasını ve 0'a çok yakın olmamasını gerektiriyorsa, Denklem 3.2 basitleşerek şu denkleme dönüşüyor:

$$P_x = 2v/|s| \quad (3.3)$$

Formülde $|s|$ s'in mutlak değeri. Daha az avantajlı alelin sıklığı da şöyle hesaplanıyor:

$$f_x = N2v / N|s| = 2v / |s| \quad (3.4)$$

Tek–lokuslu teoriyi doğrudan genişletilerek, biri daha avantajlı diğeri daha az avantalı olmak üzere her birinde iki alel bulunan ve her biri sistemin toplam uyum başarısına *eklemeli ve bağımsız* katkı yapan toplam t sayıda bağımsız genetik lokusu ele alabiliyoruz.

Bu işlemde t arttıkça maksimum uyum başarısının 1,0'de kalmasını güvence altına almak için, her bir genotipin toplam uyum başarısı t'ye bölünerek normalleştiriliyor. Görüldüğü gibi, her bir lokusun uyum başarısına katkısını temsil eden ś değerini, ś = s/t olarak tanımlamak gerekiyor. Bu da sistemdeki genetik lokus sayısı *(t)* arttıkça, her bir lokusun uyum başarısına orantılı katkısının *azaldığı* anlamına geliyor. Dolayısıyla, t arttıkça, diğer alele göre daha fazla tercih edilen alelin uyum başarısına katkısı azalıyor, ama daha çok tercih edilen aleli daha az tercih edilen alele dönüştüren mutasyon hızı sabit kalıyor. Bu durumda t arttıkça mutasyonun giderek seçilimden daha güçlü olması beklenecektir. Nitekim bu oluyor. Sonunda, popülasyonda daha az avantajlı aleller birikmeye başlıyor.

Konuyu basitleştirmek için ileriye ve geriye doğru mutasyon hızlarının birbirine eşit olduğunu varsayalım. Popülasyonda mutasyonların kişilere eşit dağıldığı durumda, mutasyon ve seçilimin dengeli olması sonucunda birey başına düşmesi *beklenen daha az avantajlı alel oranı* şöyle olacaktır:

$$f_x = 2vt / |s| \quad (3.5)$$

Bunun sonucunda da daha az avantajlı alel sayısının (*c*) şöyle olması beklenecektir:

$$c = 2vt^2 / |s| \quad (3.6)$$

Bunu şöyle sadeleştirebiliyoruz:

$$v = c \mid s \mid / 2\, t^2 \qquad (3.7)$$

Bu durumda 3.6 ve 3.7 numaralı denklemler, toplam lokus sayısı (t) arttıkça birey başına düşen daha az avantajlı toplam alel sayısını sabit bir c sayısında tutabilmek için v mutasyon hızının t^2 ile *ters orantılı olarak azalması* gerektiğine işaret ediyorlar. Buna karşılık, sabit bir mutasyon hızında seçilime tabi birimlerin karmaşıklık düzeyi olan t arttıkça, *biriken "kötü" alel sayısı da t^2 ölçüsünde artacaktır*.

Klasik popülasyon genetiğinin gerektirdiği bu sonuçları bir kez daha özetleyelim. Bu sonuçlarda $K = 0$ olan *NK* modelinde olduğu gibi, uyum başarısına her bir lokusun diğer lokuslardan bağımsız ve eklemeli katkı yaptığı varsayılıyor. Ayrıca, $K = 0$ olan *NK* modelinde olduğu gibi uyum başarısı normalleştiriliyor. Üçüncüsü, *tek bir genel optimum* var ve optimum düzeyin altındaki herhangi bir genotipten *uyum başarısı daha yüksek mutantlar aracılığıyla* bu optimuma *bağlanan uyarlanımsal yollar* var olabiliyor. Tek genel optimum genotip, t sayıdaki lokusların her birinde avantajlı alel bulunan genotipe denk düşüyor. Daha az avantajlı herhangi bir genotipi, herhangi bir lokusta daha az tercih edilen alelin mutasyonla daha avantajlı aleline dönüşmesi yoluyla geliştirmek daima mümkün.

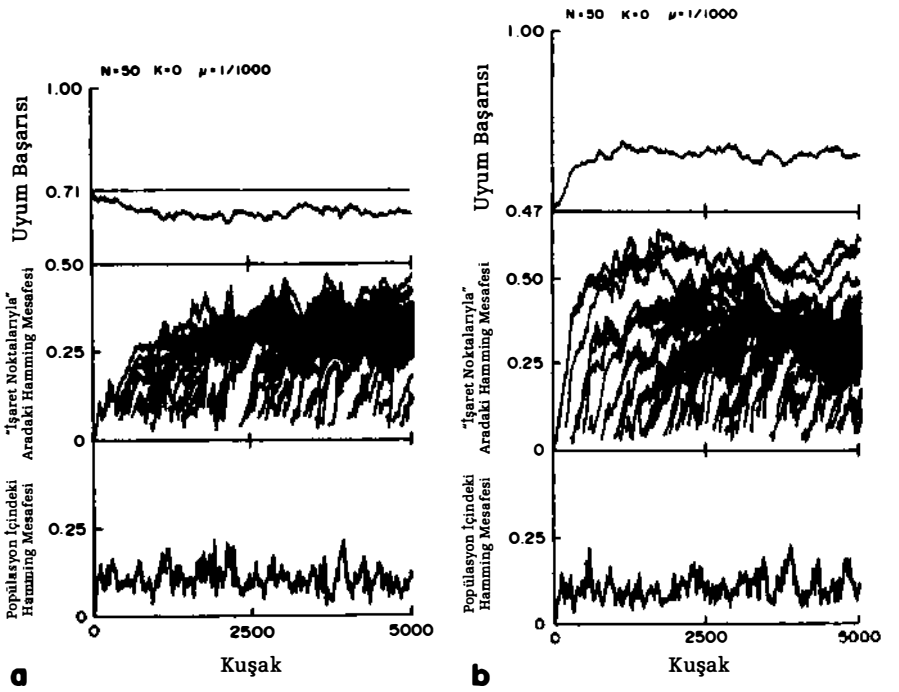
Tek bir genel optimuma bağlanan yolların varlığına rağmen, seçilimle popülasyonun t olarak bu optimumda kalması mümkün olmuyor, dolayısıyla da karmaşıklık artıyor. Her bir lokus toplam uyum başarısıyla orantılı olarak katkı yapıyor. Böylece t arttıkça, avantajlı her alelin avantajlı olmayan aleline göre toplam uyum başarısına katkısı azalıyor, ama avantajlı alelden avantajlı olmayan alele doğru mutasyon hızı sabit kalıyor. Kısacası, t arttıkça, popülasyonu yokuş yukarı genel optimuma doğru çeken seçici kuvvetin "gradyanı" azalıyor, buna karşılık popülasyonu bu optimumdan uzaklaştırıp dağıtma eğilimi gösteren mutasyon kuvvetleri sabit kalıyor. Belli bir kritik karmaşıklık (t_c) düzeyinin altında seçilim kuvveti mutasyon kuvvetinden daha güçlü ve seçilim popülasyonu genel optimumda tutabileceği gibi, optimum düzeyin altındaki herhangi bir genotipten optimuma doğru da çekebiliyor. Bu durumda, popülasyon genel optimum *merkezli sıkı bir bulut* şeklinde var oluyor. Bu kritik karmaşıklık (t_c) düzeyinin üzerinde dağıtıcı mutasyon basıncı seçilim kuvvetinden daha güçlü oluyor ve popülasyon genel optimumdan uzaklaşarak dağılıyor. Bu durumda, popülasyon genel optimumdan *sabit hal dağılımı* durumuna düşüyor ve genel optimumla arasında sabit bir ortalama "mesafe" olması anlamına gelen bu durumda avantajlı olmayan alel oranının kalıcı nitelikte ve t^2 değeriyle orantılı olduğu görülüyor.

Peki genel optimumla arasında böyle sabit bir ortalama mesafe bulunacak şekilde yer değiştirmiş bir popülasyon nasıl davranacaktır? Üzerinde çalıştığımız, bütün lokusların uyum başarısına eşit katkı yaptığı modelde, çok sayıda

genetik halin genel optimumla arasındaki uyum başarısı mesafeleri birbirine eşit. Somutlarsak, *t* kadar lokusun aşağı yukarı yüzde 10'unda daha az avantajlı alel bulunduğunu varsayalım. Bu durumda birbirinden farklı çok büyük sayıda genotipteki lokusların yaklaşık yüzde 10'unda avantajlı olmayan alel bulunacaktır. Bu çok sayıda genetik halin hepsinin uyum başarısı neredeyse birbirine eşit ve genel optimumun çevresinde, onunla aralarında sabit bir mesafe kalacak şekilde bir tür ince kabuk oluşturuyorlar. *Bu kabuğun içindeki ve üzerindeki hareketler seçilim açısından neredeyse nötr oluyor.* Ayrıca, bu kabuğun üzerindeki her genotip, kabuğun üzerindeki diğer bütün genotiplerin tek mutant ya da iki-mutant komşusu oluyor. *Dolayısıyla her bir kabuğun içinde seçilim açısından nötr olan birbiriyle bağlantılı yürüyüşler var.*

Peki bu durumda popülasyon kabuk üzerinde tekdüze bir dağılım mı gösterecektir, tek bir noktada mı kalacaktır yoksa kabuk yüzeyinde tutarlı bir bulut olarak gezinecek midir? Genellikle sonuncu durum yaşanıyor. Bunun nedeni de açık. Sabit herhangi bir popülasyonu ele alalım. Her kuşakta bazı üyelerin yavrusu olmaz, bu da uyum başarısı farklılıklarına değil, yalnızca şansa bağlıdır. Haploid bir eşeysiz popülasyonda bu başarısızlık birkaç kuşak sonra son kuşağın *bütün* üyelerinin ilk kuşaktaki tek bir kurucunun soyundan gelmesine yol açar. Küçük çaplı popülasyonlarda, bu kurucu etkisi kabuğun üzerindeki dağılmaya başlamış bulutu kırpıp sıkıca düzenler ve bulut kümesinin kabuk yüzeyinde tutarlı bir şekilde rastgele yürümesini sağlar. Tabii popülasyon büyüklüğü arttıkça bulutun da büyüyeceği açık. Benzeri görüşler eşeyli üreyen popülasyonlar için de ileri sürülebilir.

Şekil 3.11'de görüldüğü gibi, $K = 0$ limitindeki *NK* modeli kullanılarak bu sonuçlar kolayca gösterilebiliyor. $N = 50$ kabul edilen bu sayısal simülasyonda lokus başına iki alel bulunduğunu, birinden diğerine mutasyon hızının 0,001 olduğunu ve 50 genotip evrildiğini varsayıyoruz. He kuşakta her bir genotip rastgele yöntemle örnekleniyor ve her örneklemede uyum başarısıyla orantılı ölçüde yavru üreterek çoğalıyor. Bu potansiyel ebeveyn, bir yavru üretip üretmediğinden bağımsız olarak ebeveyn havuzuna geri dönerek yeniden bir potansiyel ebeveyn olarak örneklenebiliyor. Bu süreç uyum başarısını normalleştiriyor. Bir sonraki kuşağı oluşturacak 50 yavru genotip yaratıldıktan sonra, her bir genotipteki her nokta 0,001 olasılıkla mutasyona uğruyor ve simülasyon yineleniyor. Bu durumda 0,001'lik bir mutasyon hızı bile seçilimin popülasyonu optimum düzeyde tutmasını engellemeye yetiyor. Popülasyon azalıyor ve yaklaşık 7-9 gende daha az avantajlı alel olacak düzeylerde geziniyor. Öte yandan simülasyonun rastgele genotipten başlatılması durumunda da popülasyon 7-9 gende daha az avantajlı alel olacak şekilde aynı kalıcı hale ulaşıyor. Dolayısıyla, ister genel optimum genotipten başlasın ister başlangıçta rastgele bir genotip temel alınsın, sistem inişe geçerek ya da tırmanarak sonunda aynı orta düzeydeki uyum başarısına ulaşıyor. İşte bu da bundan böyle popülasyonun içinde gezineceği nötral kabuğu temsil ediyor.



Şekil 3.11 *Hata katastrofu. Popülasyon K = 0 sahalarda 0,001 mutasyon hızıyla ilerliyor. Üstteki şekiller: Süreç 50 genotiple (a) bir lokal optimumdan, (b) rastgele bir başlangıç noktasından başlatılıyor. İlk durumda (a) seçilimin popülasyonu genel optimumda tutamadığı, buna karşılık ikinci durumda (b) popülasyonun ilk şekildeki durumla aynı ara uyum başarısı düzeyinde sabitlendiği görülüyor. Ortadaki şekiller: Uyarlanım sürecindeki popülasyonlarda uyarlanımsal akış sırasında 100 kuşakta bir yerleştirilen konsensüs dizilerini temel alan işaretlemelerle ölçülen ortalama Hamming mesafeleri (n sayısına oranlanarak ölçülmektedir). Mesafeler her işaret noktasında ölçülmektedir. İşaret eğrilerinin çoğu üst üste gelmektedir. Alttaki şekiller: Her bir popülasyonun kendi içindeki ortalama Hamming mesafesi.*

Özetlersek, klasik popülasyon genetiği modelleri, seçilime tabi varlıkların karmaşıklık düzeyi arttıkça "hataların" birikmesi sonucunda, popülasyonun optimum düzeyin altına düşme eğilimi gösterdiğini ortaya koyuyor. Bu eğilim farklı bağlamlarda yeniden keşfedildi ve klasik sonuçların genelleştirilmesi sağlandı.

Mutasyon/Seçilim Hatası Katastrofları Üzerinde Biraz Daha Duralım

Bu türden sonuçların ilk altını çizenler Eigen ve Schuster'di (1977, 1978a, 1978b, 1979). Yazarlar DNA ya da RNA gibi replikasyonla çoğalabilen, birbiriyle yarışan ve nükleotid başına sabit mutasyon hızına sahip moleküllerin ayrıntılı

evrim modellerini oluşturdular. Buna göre tek bir diziden başlayarak, birbiriyle yarışma halinde replikasyonla çoğalan dizilerden oluşan bir popülasyonda süreç dinamiklerini belirleyen üç faktör var:

1. Her bir dizinin kendisiyle yarışan dizilerle karşılaştırmalı replikasyon hızı.
2. Her bir dizinin ileriye doğru mutasyonla tek mutant, iki–mutant, ... komşu dizilere dönüşme hızı ve geriye doğru mutasyonla bu komşuların özgül her bir diziye dönüşme hızı. Bu mutasyonlar sonucunda birbiriyle ilişkili dizilerden oluşan, türümsü (*quasi-species*) adı verilen bir bulut ortaya çıkıyor ve daha sonra bu buluttaki her bir üye diğerlerinin hepsinin rakibi oluyor.
3. Yarışmanın belirleyici sınır koşulları. Bu genellikle bir "kemostata" sabit bir monomer akış hızı ve kemosttan sabit bir materyal çıkış hızı anlamına geliyor. Bu koşullarda yarışmayı "master dizi" adı verilen replikasyon hızı en yüksek olan molekül dizisi artı onun türümsü bulutu kazanıyor ve kemostata egemen oluyor. Bu durum, çok seyrek olarak gerçekten daha başarılı bir varyantın ortaya çıkıp kendi yeni türümsü bulutuyla kemostata egemen olmasına kadar sürüyor. Teknik dilde daha net ifade edersek, türümsü yaklaşık olarak en hızlı çoğalan öz vektör (Bölüm 14) ya da master dizinin ve onun tek mutant, iki–mutant, ... varyantlarının sabit bir konsantrasyon oranı.

Eigen ve Schuster önemli bir sonucu, replikasyonla çoğalan seçilime tabi molekül dizilerinde uzunluk arttıkça, belli bir eşiğe ulaşıldığını ve bu eşikten sonra seçilimin uyum başarısı en yüksek varyantları koruyamadığını kanıtladılar. Birbiriyle bağlantılı moleküllerde hatalar birikiyordu. Bu yazarların buldukları hata eşiği yaban tipte dizinin rakiplerine göre seçici üstünlük oranına bağlı:

$$E_T \propto S_m / u \qquad (3.8)$$

Formülde u her bir semboldeki (örneğin, bir nükleotid dizisindeki) mutant oranını, S_m ise dizinin görece üstünlüğünü temsil ediyor. Bu eşik geçildiğinde, uyum başarısı en yüksek varyantın replikasyon sürecindeki dizi yelpazesinde önemsiz bir bileşen oluşturacağı öngörülüyor. Dizi uzaylarında uyum başarısı değerlerinin dağılımına ilişkin daha ileri bir teori geliştirilmediği sürece, Eigen–Schuster hata katastrofu bize yalnızca popülasyonun mevcut master diziden uzaklaşacağını ve bu dizide kodlanmış bilginin kaybedileceğini söylüyor. Uyumluluk sahasının yapısına ilişkin daha ileri hipotezler geliştirilmediği sürece, popülasyonun bundan sonra hangi yöne akabileceğini tanımlamak mümkün değil.

Zekice düzenlenmiş deneylerde bu öngörüler doğrulandı (Biebricher 1987; Eigen 1987; Biebricher ve Eigen 1988). Ayrıca, Eigen ve Schuster virüslerin as-

lında bilinen nükleotid mutasyonu hızıyla hesaplanan hata eşiklerinde ve yakınında yaşadıklarını bildirdiler (Eigen ve Schuster 1979; Eigen 1987). Örneğin, Q_B gibi tek sarmallı RNA virüslerinde özgül bazı replikazların yardımıyla nükleotid başına 5×10^{-4} hata hızında replikasyon gerçekleşebiliyor. Yaban tipin mutant komşularıyla karşılaştırmalı uyum başarısı avantajları 2 ile 200 arasında olduğunda, bu hata hızıyla maksimum nükleotid sayısının tahminen 1386 ile 10 597 arasında olacağı öngörülüyor. Nitekim, Q_B'deki baz çifti sayısı 4500.

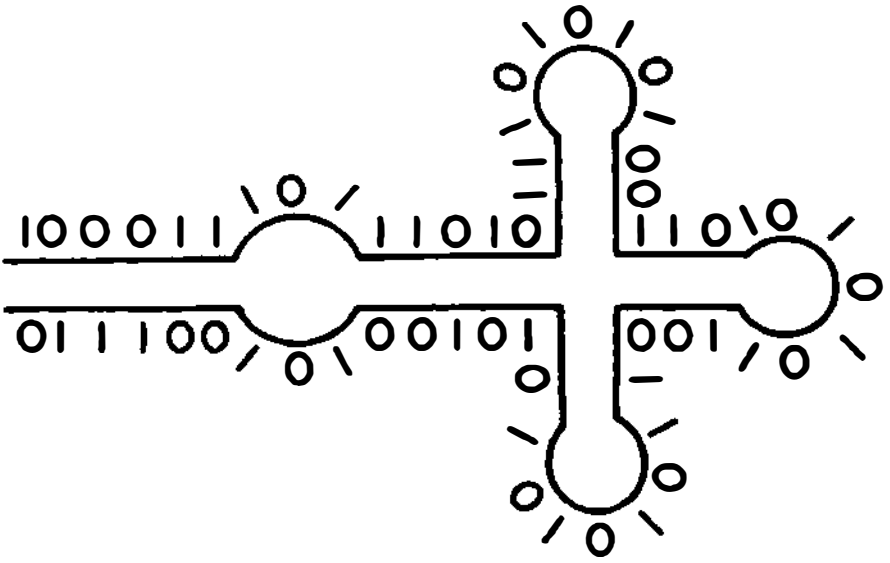
Klasik genetik sonuçlarla Eigen ve Schuster'ın hata eşiği arasında yakın bir ilişki olduğu açık. Bunlar uyum başarısının bağımsız ve dizideki semboller boyunca eklemeli olup olmadığına göre birbirinden ayrılıyor. Eklemeli modelde uyum başarısı bağımsız. Eigen ve Schuster'in genel sonuçlarında yalnızca mevcut master dizinin replikasyon açısından rakiplerine üstün olduğu varsayılıyor. Uyumluluk sahasına ilişkin bunun ötesinde bir tanımlama yok. Bu noktadan sonra bu modellerle varılan genel sonuç, tek bir genel optimuma yönelik bağlantılı yollar açısından bile ölçeklenme yasaları bulunduğunu ve sistemin yeterince karmaşık olması durumunda mutasyonlar karşısında seçilimin popülasyonu bu optimumun yakınlarında tutmayı başaramadığını ortaya koyuyor. Önceki bölümlerden birinde dile getirilen, Maxwell'in cininin seçilim rolünü üstlendiği imgeye başvurursak, sistem karmaşıklaştıkça, şeytanın bu sistemi topluluğun ortalama niteliklerine doğru geriye doğru iten mutasyon basıncından giderek daha zayıf hale geldiği görülüyor. Görüldüğü gibi, her iki model de seçilimi sınırlandıran bir başka kritik noktaya işaret ediyor. Bu sınırlılık on birinci ve on üçüncü bölümlerde seçilimin genom düzenleyici gelişigüzel sibernetik sistemlere ulaşma kapasitesini ele alırken farklı bir biçimde yeniden karşımıza çıkacak.

Popülasyonun Çok Doruklu Engebeli Sahalardaki Uyarlanımı

Klasik genetik model tek bir optimumu olan çok basit uyumluluk sahalarını ilgilendiriyor. Oysa genotip uzayındaki –ya da protein uzayındaki ya da dizi uzaylarındaki ya da fenotip uzayındaki– gerçek sahalar hemen her zaman çok doruklu ve engebeliler. Popülasyon genetikçileri dolaylı ve dolaysız yöntemlerle karmaşık uyum başarısı uzaylarında popülasyon dinamiklerini incelediler (Crow ve Kimura 1970; Ewens 1979), ama henüz elimizde bu sahaların *bilinen istatistiksel engebeliliğini* bu sahalarda mutasyon, rekombinasyon ve seçilim koşullarındaki *popülasyon akışıyla* ilişkilendiren genel bir teori bulunmuyor. Şimdi Fontana ve Schuster'in (1987) bu yakınlarda yayımlanan ve bir kemostatta replikasyon ve mutasyon sürecindeki RNA benzeri polimerlerin uyarlanımsal evrimi modelini temel alan etkileyici sayısal simülasyonlarını inceleyeceğiz. (Dizi uzaylarındaki saha tartışmaları için, ayrıca bkz. Schuster 1986, 1987; Eigen 1987; Eigen, McCaskill ve Schuster 1988; Fontana, Schnabl ve Schuster 1989; Fontana, Griesmacher vd. 1991 ve Fontana, Stadler vd. 1992.) Bunlara ek olarak kısaca bu konuda *NK* modelinin kullanılmasını ele alacağım.

Fontana ve Schuster (1987) ilk model olarak, 0 ve 1 bit uzunlukta bir *N* dizisi olan tek sarmallı bir RNA dizisi modelini ele alıyorlar. Gerçek tek sarmallı RNA molekülleri gibi, bu dizgiler de 0 bitin 1 bitle bağlandığı bir katlanma kuralına tabi tutuluyor. Bu kural bize bundan böyle RNA dizisi olarak anacağım bir model RNA dizisi veriyor; bu dizide ikincil bir yapı olarak saç tokası adı verilen ilmekler ve bağlı dallar, ayrıca bitleri birbirine bağlanamayan açık ilmekler görüyoruz (Şekil 3.12). Kullanılan katlanma kuralı hayli karmaşık; RNA dizgisinde 0 ve 1 bitlerinin sayısına ve düzenlenişine göre herhangi bir RNA molekülünde l–0 şeklinde birbirine bağlanmış çift sayısını mümkün olan en üst düzeye çıkarmak hedeflenmiş.

Yazarlar bu modelle kendi başına replikasyonla çoğalan bir RNA molekülü popülasyonunun RNA uzayında uyarlanım sürecindeki akışını araştırmayı amaçlıyorlar. Tabii bu uzayda yalnızca 2^N sayıda 1 ve 0 bit dizgileri var olabiliyor. Her bir dizgi *N* sayıdaki diğer dizgilerin tek mutant komşusu ve bu dizgiler birbirlerinden tek bir bitin karşıt değere dönüşmesiyle ayrılıyorlar. Bütün bu simülasyonlarda *N* değeri 70 kabul edilmiş. RNA molekülünün replikasyon sürecinin evrimini modellemek için, yazarların RNA uzayında bir uyumluluk sahası oluşturmaları gerekiyor. Böyle iki saha oluşturuyorlar: *termodinamik saha* ve *kinetik saha*. Bunların ikisi de engebeli. İkisi de karşılaşabileceğimiz fenomen türlerine ve genel bir teori inşa etmeye doğru ilerlemeyi mümkün kılabilecek duyarlı yollara ilişkin sezgilerimizi ayarlamaya yardım ediyor.



Şekil **3.12** *Şekilde 1 ve 0 "bazlı" model RNA molekülü. Molekül, 1 ve 0'ın birbirine bağlanan kalıp tamamlayıcıları olması kısıtlaması koşuluyla katlanıyor. (Fontana ve Schuster, 1987)*

Termodinamik sahada her bir RNA molekülünün uyum başarısını belirleyen katlanmış dizginin kararlılığı; yani uyum başarısı katlanmış dizgideki birbirine bağlı toplam *N* bit fraksiyonuyla orantılı. Dolayısıyla, optimal dizilerin görünümünü kolayca anlayabiliyoruz: Bunların her biri yaklaşık N/2 uzunluğunda birbirine bağlı bitlerden oluşan bir sapı olan tek bir saç tokası oluşturuyor; saç tokasının ilmek ucunda da gerçek tek sarmallı RNA saç tokalarındaki sterik engeli andıran dört kadar bit var. Yazarların parantez içinde belirttikleri gibi, seçilim açısından bu terminal ilmekteki 1 ve 0 değerlerinin yer değiştirmesi nötr etki yapıyor.

Yazarlar kinetik sahada her bir dizginin uyum başarısını daha karmaşık bir kuralla belirliyorlar. Somutlarsak, bağ oluşmamış açık bölgelerde dizginin replikasyon hızının arttığını, buna karşılık bu bölgelerde kararlılık kaybının molekülün daha kolay bozunmasına yol açtığını varsayıyorlar. Böylece herhangi bir katlanmış molekülün uyum başarısında replikasyon kolaylığı ile bozunmaya karşı direncin karmaşık etkisi rol oynuyor. Burada optimum katlı biçimler konusunda hiçbir netlik yok.

Fontana ve Schuster bu sahaları inşa ederken moleküler açıdan tam bir gerçekçiliğe ulaşmayı hedeflemediklerini özenle vurguluyorlar. Burada yalnızca belli bir popülasyonun evrimini incelerken elimizde anlaşılabilir ve karmaşık sahalar bulunması amaçlanıyor.

Seçilim süreci bir kemostat modelinde uygulanıyor. Her bir molekülün replikasyonu uyum başarısıyla orantılı bir hızla gerçekleşiyor. Kemostata akış halinde monomer ya da 1 ve 0 bit girişi var, bütün moleküllerin sabit bir akış hızında çıkışı da seçilim koşullarını belirliyor. Bu koşullarda serbest ya da polimerlere bağlı toplam bit sayısı düşerek belli bir sayıda sabitleniyor. Geriye kalan seçilim dinamikleri bu kısıtlamaya tabi oluyor. Dolayısıyla, seçilim belli bir RNA molekülü biçiminde var olan, *giderek artan* toplam bit sayısına yansıyor. Başka türlü dile getirirsek, seçilim yalnızca uyarlanım sürecindeki popülasyonda replikasyon sürecindeki RNA dizileri arasında belli bir RNA molekülü dizisinin sayısında görece bir artış anlamına geliyor.

Yazarlar seçilim dinamiklerine ek olarak, 1 bitin 0 bite ve 0 bitin 1 bite dönüşmesine ilişkin bir mutasyon hızı da öngörüyorlar. Mutasyon hızı 1 – Q olarak veriliyor; burada Q herhangi bir bitin doğru kopyalanma olasılığını temsil ediyor. Dolayısıyla, 1 – Q bit başına düşen replikasyon hatası olasılığına denk geliyor. Bu da kopyalanan her molekülün belli bir sıklıkta mutant dizgiler ürettiği anlamına geliyor. Bir dizgideki bitlerin her biri mutasyon geçirebileceği için, herhangi bir dizgide replikasyon sonucu mutasyon sayısı karşımıza, ortalaması $(1 - Q)N$ olan bir Poisson süreci şeklinde çıkıyor. Tipik Q değerleri 0,995 dolaylarında. Yani dizgilerin çoğunda herhangi bir mutasyon yok, bazılarında tek bir mutant bit var, çok azında da oldukça çok sayıda mutant var.

Yukarıda belirtildiği gibi, her iki saha da çok engebeli. Bu açıdan, *NK* modelinde *N*'ye göre hayli büyük *K* değerlerinde lokal optimumların çevresinde

sergilenen engebeli tek mutant uyum başarısı yelpazesini hatırlatıyor (Şekil 2.6*a–d*). Nitekim, uyum başarısı değerlerinin termodinamik sahada Gauss dağılımı gösterdiğini ve ikinci bölümde dile getirildiği gibi, $N = 70$, $K = 8–10$ değerlerini temel alan bir *NK* sahasına eşlenebileceğini görüyoruz.

Fontana ve Schuster tarafından gerçekleştirilen simülasyonların özellikle üç özelliği dikkat çekici:

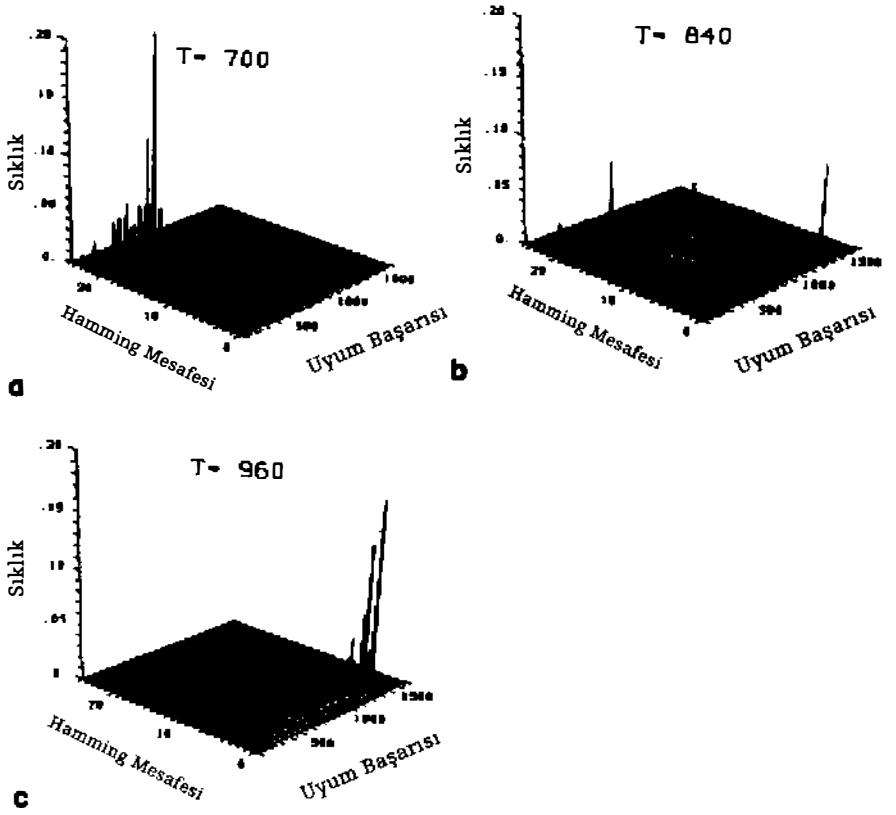
1. Araştırmacılar replikasyon sürecindeki 2000 molekülden oluşan bir topluluğun mutasyon hızına bağlı olarak tepelere ne ölçüde başarıyla tırmandığını incelemişler. Yeterince düşük mutasyon hızlarında tepelere tırmanmanın başarılı olduğunu ve mutasyon hızı biraz daha yüksek olduğunda bunun daha hızlı gerçekleştiğini bildiriyorlar. Gezgin satıcı problemindeki (Kauffman ve Levin, 1987) uyarlanım örneğinde görüldüğü gibi, çok düşük mutasyon hızlarında belli bir tepede uyum başarısı daha yüksek varyant bulma oranı kısıtlanıyor. Biraz daha yüksek hızlarda yalnızca tek mutant varyantlar değil, iki, üç, hatta daha yüksek sayıda–mutant varyantlar daha yaygın bir alanda araştırılabiliyor ve bir bütün olarak popülasyonun uyarlanımı daha başarılı oluyor. Tipik Q değerleri 0,999 ile 0,997 arasında.
2. Daha da yüksek mutasyon hızlarında seçilim popülasyonu bir lokal optimumda tutamıyor. Q değeri 0,996'ya indiğinde popülasyon hızla genel optimumdan aşağılara düşerek, çok yetersiz uyum başarısı değerlerine iniyor. Optimal RNA dizisinin altına düşme yanında, popülasyon hızla hepsinin uyum başarısı değerleri düşük olan çok büyük sayıda farklı diziyle karşılaşıyor. Bir bütün olarak popülasyon hayli yüksek sayıda dizi uzaylarında dolanmaya başlıyor. Fontana ve Schuster tartıştığımız çerçeveye master dizi kavramını taşıyorlar. Tek bir genel optimum bulunan basit bir uyum başarısı sahasında bu optimum dizi master diziyi oluşturuyor. Düşük mutasyon hızlarında master dizi aynı zamanda bu popülasyondaki en yaygın dizi. Engebeli bir sahada master dizi, uyum başarısından bağımsız olarak herhangi bir anda en bol olan dizi. Dolayısıyla, mekânda dolanan popülasyon, çoğunun uyum başarısı çok düşük olan çok büyük sayıda master diziyle karşılaşıyor.
3. Yazarlar zaman içinde çok doruklu bir sahada popülasyon akışının nasıl gerçekleştiğini göstermek için bir Hamming mesafesi betimlemesinden yararlanıyorlar. Hatırlarsanız 1 ve 0 değerlerini kapsayan N uzunlukta iki dizgi arasındaki Hamming mesafesi, bu iki dizginin farklılaştığı nokta sayısına eşitti. Şekil 3.13'te uyarlanım sürecinde dizgilerin Hamming mesafesi, uyum başarısı ve bolluk derecesi görülüyor. Bütün dizgilere ait Hamming mesafesi ölçümlerinde en yüksek uyum başarısına ulaşan nihai master dizi göz önünde tutulmuş. Şekil 3.13'ün çok ilginç bir özelliği popülasyonun başlangıçta nihai master diziden çok uzak bir küme

oluşturması. Uyarlanım sürecinin ortalarında, az sayıda dizi nihai master diziye doğru yolun ortasında yer alıyor. Bu az sayıdaki dizi çoğalarak dikkat çekici boyutlarda bir dizi kümesine dönüşüyor. Daha sonra nihai master dizinin yakınlarında yeni bir küme oluşuyor. Bu da başlangıçtaki master diziyi çevreleyen mutant bulutunda az sayıda mutasyon geçirmiş, uyum başarısı başlangıçtaki master diziden yalnızca biraz daha düşük olan bazı üyeler bulunduğunu, bunun sonucunda da popülasyonun başlangıçtaki tepeden oldukça uzak bir noktadaki yeni bir tepeye yerleşebildiğini düşündürüyor. Dolayısıyla, popülasyonun elverişli araziler keşfetmek üzere uzaklara öncüler göndererek uyum başarısının düşük olduğu vadilerden başarıyla geçebildiğini görüyoruz. Oysa Şekil 3.11'den, mutasyon hızının çok yüksek olması durumunda popülasyonun tepelerden aşağı doğru akacağını ve uyumluluk sahasının alçak düzlüklerinde gezinmek durumunda kalacağını biliyoruz.

Bu simülasyon sonuçları engebeli çok doruklu saha yapısıyla bu sahalardaki popülasyon akışı arasında ilişki kuran gerçek bir teoriye ihtiyacımız olduğunu açıkça ortaya koyuyor. Elimizde henüz böyle bir teori yok.

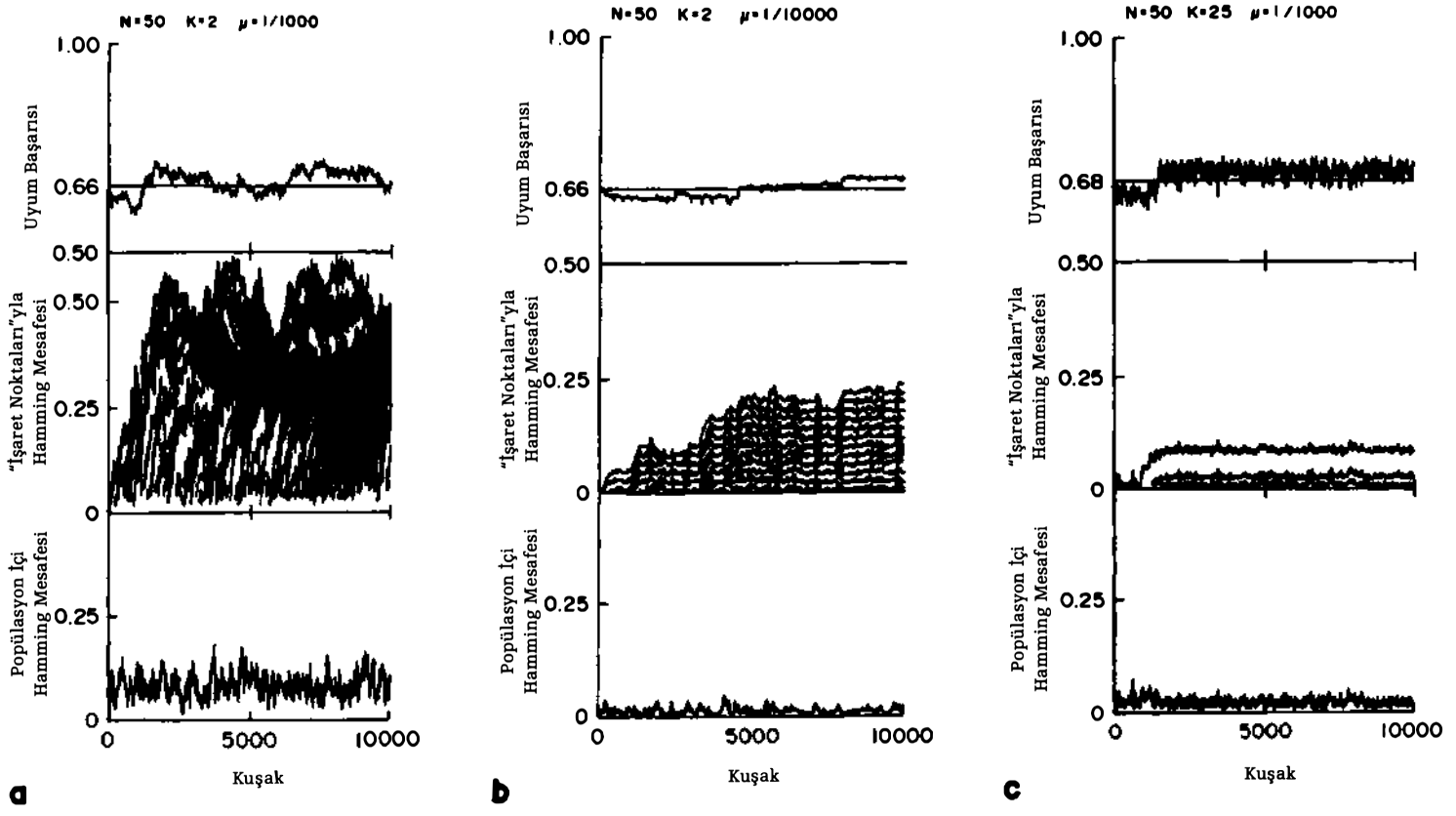
NK Sahalarında Popülasyon Akışı

NK saha ailesi popülasyon akışı çalışmalarında saha yapısında düzlükten engebeliliğe doğru ayarlama yapılmasına olanak vererek incelemeyi kolaylaştırıyor. Bu olanak bize hem düz sahalarda katastrof hatasını hem de sahalar giderek daha engebeli hale geldikçe sabit bir mutasyon hızında sahanın küçük alanlarında *takılıp kalma ya da donma* durumunu araştırma olanağı sunuyor.



Şekil **3.13** *RNA dizi uzaylarında uyarlanımsal akış. (a) İki boyutlu histogramda popülasyon uyum başarısı (0–1500) ve master diziyle aradaki Hamming mesafesi (1–25). Simülasyonda t = 700'üncü adım. (b) Panel (a)'daki gibi ama zamanın daha ileri bir adımında (t = 840), uyarlanım sürecindeki moleküller dizi uzayının başlangıçtaki bölgesiyle uyum başarısının daha yüksek olduğu nihai bölgenin ortalarında yer alan bir "adaya" yerleştikleri zaman. (c) Panel (a)'daki gibi ama t = 960'ıncı adım. Popülasyon artık nihai master dizinin çevresinde kümelenmiş durumda. (Fontana ve Schuster, 1987)*

Şekil **3.14** *Bütün paneller 3.11a'daki gibi. (a) K = 2 sahalarda popülasyon akışı. Mutasyon hızı 0,001. Hareket noktası ortalama bir lokal optimum olan popülasyonun yürüyüşü sırasında uyum başarısında genel bir artış gözlemlenmiyor ve popülasyonun yürüyüşü genotip uzayının geniş bir alanını kapsıyor (orta panel). (b) Panel(a)'dakiyle aynı saha, ama mutasyon hızı 0,0001'e inmiş. Göründüğü kadarıyla son 5000 kuşak boyunca popülasyonun uyum başarısında yavaş ama istikrarlı bir artış sağlanmış ve popülasyon genotip uzayında çok uzaklara gitmemiş. (c) Daha engebeli bir sahada (K = 25) popülasyon akışı. Mutasyon hızı 0,001. Popülasyon akışı ortalama bir lokal optimumdan başlamış. Başlangıçta uyum başarısının düştüğü ama daha sonra yeni bir yüksek noktaya sıçradığı görülüyor. Popülasyon son 8000 kuşak boyunca genotip uzayının küçük bir bölümünde donup almış (ortadaki panel). Göründüğü kadarıyla bu donma uyum başarısındaki sıçrayışla, dolayısıyla da uzayın elverişli küçük bir bölgesine doğru akışla eşzamanlı. Ayrıca, panel (a)'da daha düz bir K = 2 sahada aynı mutasyon hızında hareket eden popülasyonun genotip uzayının küçük bir bölgesinde donmadığına dikkat edilmeli.*

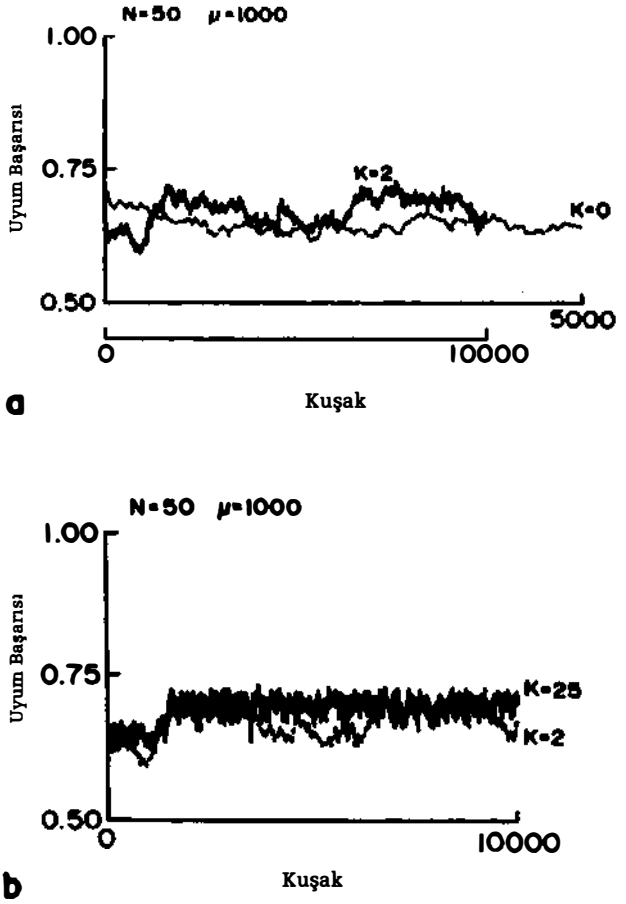

N=50 K=2 μ=1/1000
1.00
0.66
0.50
0.50
0.25
0
0.25
0
Uyum Başarısı
"İşaret Noktaları"yla Hamming Mesafesi
Popülasyon İçi Hamming Mesafesi
0
5000
10000
Kuşak
a
N=50 K=2 μ=1/10000
1.00
0.66
0.50
0.25
0
0.25
0
Uyum Başarısı
"İşaret Noktaları"yla Hamming Mesafesi
Popülasyon İçi Hamming Mesafesi
0
5000
10000
Kuşak
b
N=50 K=25 μ=1/1000
1.00
0.68
0.50
0.25
0
0.25
0
Uyum Başarısı
"İşaret Noktaları"yla Hamming Mesafesi
Popülasyon İçi Hamming Mesafesi
0
5000
10000
Kuşak
c

Biz de $N = 50$; $K = 0.2$ ve 25 ve kuşak başına her bir genotipteki alel başına 0,001 ve 0,0001 mutasyon (1 <–> 0) hızları temelinde simülasyonlar gerçekleştirdik (Kauffman 1989a). Popülasyonlar 50 haploid "organizma" ile sınırlandırıldı. Başlangıçtaki popülasyon tek bir lokal optimum üzerinden ya da tek bir rastgele "genotip" üzerinden harekete geçirildi. Yukarıda anlatıldığı gibi, uyum başarısını normalleştirmek için, her kuşakta her organizma rastgele örneklendirildi ve yavru üretsin ya da üretmesin yeniden havuza döndürüldü. Örnekleme 50 yavru üretilene kadar devam ettirildi. Bundan sonra süreç 5000 ya da 10.000 kuşak boyunca tekrarlandı.

Başta gelen sorular sahanın yapısı, popülasyonun büyüklüğü ve mutasyon hızıyla ilgili evrim parametrelerine bağlı olarak sahadaki popülasyon akışıydı. Gezinme sırasında popülasyonun genotip uzayında nasıl yayıldığını izlemek için, her kuşakta popülasyondaki ortalama Hamming mesafesini ölçtük. Popülasyonun uzayda ne kadar uzak mesafelere kadar gittiğini belirlemek için de 100 kuşakta bir konsensus–dizisi temelinde işaret noktaları tanımladık. Her kuşakta ortalama 50 genotipten her birinin önceden planlanmış işaret noktasıyla arasındaki mesafe ölçüldü. Böylece, uzaysal akış daha önce konulmuş işaret noktalarıyla aradaki mesafenin artması şeklinde karşımıza çıkıyordu.

Şekil 3.11'de düz sahalardaki hata katastrofu görülüyor. Şekil 3.14*a* ve *b*'de de orta derecede engebeli sahalarda yüksek mutasyon hızında tuzağa düşme ya da donup kalma olmadığı ve daha düşük mutasyon hızlarında lokal bir bölgede donup kalmanın mümkün olduğu da görülüyor. Son olarak da Şekil 3.14*c*'de görüldüğü gibi, sahalar giderek daha engebeli hale geldikçe, daha düz sahalarda tuzağa düşmeye yol açmayacak mutasyon hızlarında lokal bir noktada tuzağa düşme olgusuyla karşılaşıyoruz.

Sahanın engebeliliği ve mutasyon hızı uzun süreli uyum başarısını da etkiliyor ve tepeleri daha alçak olan daha engebeli sahalarda uyum başarısı düzeyi artıyor. Hatırlarsanız, K arttıkça, lokal optimum *yükseklikleri* de gitgide düşüyor, buna karşılık uyum başarısı tepeleri giderek *daha sarp* oluyordu. Sarplıktaki artış daha engebeli sahalarda tepelere ya da dik yamaçlara doğru seçici gradyanın daha az engebeli sahalardan *daha güçlü* olduğunu düşündürüyor. Bu da yüksekçe mutasyon hızlarında uyarlanım süreci geçiren popülasyonların, daha engebeli olan sahalardaki görece daha alçak tepelere düşüşle karşılaştırıldığında, tatlı eğimli düz sahalarda yüksek tepelerin daha da uzağına düşebileceği anlamına geliyor. Şekil 3.15 uyarlanım sürecindeki popülasyonların $K = 0$, $K = 2$ ve $K = 25$ sahalarda 0,001 mutasyon hızında sürdürebilecekleri ortalama uyum başarısı görülüyor. Engebelilik düzeyi en fazla olan $K = 25$ sahasında ortalama uyum başarısının en yüksek düzeye çıkması çok çarpıcı bir bulgu. Bununla birlikte, bu sahadaki lokal optimumların daha düz olan $K = 2$ ve en düz olan $K = 0$ sahalarından daha düşük olduğu açık.



Şekil **3.15** *(a) K = 0 ve K = 2 sahalarda 0,001 mutasyon hızlarında ulaşılan uyum başarılarının karşılaştırması. Veriler Şekil 3. 11 ve 3. 14a'dan alınmıştır. (b) Karşılaştırmanın K = 2 ve K = 25 sahalarda ulaşılan uyum başarıları arasında olması dışında (a)'dakiyle aynıdır. Veriler Şekil 3.14a ve 3.14c'den alınmıştır.*

Bu bulgular evrimleşme potansiyeli ve uzun süreli uyum başarısı açılarından şunları düşündürüyor:

1. Engebeli sahalarda çok sayıda lokal optimum var, ama belki de bunlar biçimsel açıdan birbirlerine benziyor.
2. Yeterince düşük mutasyon hızlarında, popülasyon en yakın uyum başarısı tepesine tırmanıyor ve bu tepelerden birinin çevresinde kümeleşiyor. Bu durumda süreçte yegâne sınırlandırıcı etmen bu tepelerin yüksekliği

oluyor. Engebeli sahalarda bu davranış popülasyonun genellikle görece yetersiz bir lokal optimumda takılıp kalabileceği anlamına geliyor.

3. Popülasyon büyüklüğünün sabit kaldığı koşullarda mutasyon hızı arttıkça, bu popülasyon genotip uzayının küçük bir lokal bölgesinde "eriyebiliyor" ve onun sınırları içinde akabiliyor. Bununla birlikte, bu bölgeyle belki de daha yeterli diğer bazı bölgeler arasındaki uyum başarısı vadileri uzayda daha büyük mesafeler kat edilmesini önleyen engeller oluşturabiliyor. Bu durumda hiyerarşik olarak sıralanmış mutasyon hızları ile yürüyüşlerde araştırılabilecek hiyerarşik olarak sıralanmış bölge boyutları arasında bağ kurulması beklenecektir. Herhangi bir mutasyon hızında lokal bir bölge görece hızlı araştırılabilecek, ama uyum başarısı kaybı engelleri aşılarak, bunun ötesindeki bölgelere kaçış süreçleri çok yavaş ilerleyecektir.
4. Yeterince yüksek mutasyon hızlarında, popülasyon akışı genotip uzayının çok geniş bölgelerine yayılabilir. Bu durumda popülasyon bütünüyle eriyecektir. Bu yüksek mutasyon hızlarında, yürüyüşün kurucu etkisine bağlı iç bütünlüğü dışında kalıtsal bilgi birikimi gerçekleşmesi beklenemez.
5. Popülasyonların erimeye başlayacağı optimum mutasyon hızının hem evrilebilirliği hem de uzun süreli uyum başarısını optimize etmesi mümkün. Düşük mutasyon hızlarında popülasyonlar yetersiz lokal tepelerde takılıp kalıyorlar. Yüksek bir mutasyon hızında popülasyonlar tepelerin çok aşağılarına doğru sürükleniyor ve düşük uyum başarılı alçak arazilerde dolanıp duruyorlar. Bu da uzun süreli uyum başarısının orta derecede bir mutasyon hızında optimize edilmesini gerektiriyor. Bu hıza tam da popülasyonların tepelerden aşağı doğru erimeye başladığı anda ulaşılabiliyor. Önce, erimeye başlayan popülasyonlarda evrilebilirliğin optimize edilmesi gerekiyor. Bu ara mutasyon hızı kalıtsal bilginin korunmasıyla uzaysal arayışların sürdürülebilmesi arasında iyi bir uzlaşma noktası gibi görünüyor. Ama uzun süreli uyum başarısının da optimize edilmesi gerekiyor. *NK* saha ailesinin analizi, genellikle en yüksek optimumların aynı zamanda en geniş drenaj havzalarına sahip olduğunu gösteriyor. Popülasyon yalnızca lokal bir tepeden aşağı doğru eriyorsa, yüksek tepelere tırmanmakta olan havzalara doğru akma şansı oldukça yüksek. Bu gerçekleşirse, popülasyon görece yüksek tepelere tutunma eğilimi gösterecek, böylece optimum uyum başarısını sürdürebilecektir.
6. Alçak optimumlarla dolu görece daha engebeli bir sahada bir popülasyonun sürdürebileceği ortalama uyum başarısı düz sahalardan daha yüksek olabilir. Görüldüğü gibi, bir kere daha uzun süreli uyum başarısının hem sahanın yapısına hem de o saha üzerindeki stokastik uyarlanım sürecinin özelliklerine bağlı olduğunu görüyoruz. Sürdürülebilen en yüksek ortalama uyum başarısının en yüksek tepelerin bulunduğu sahalarda gerçekleşmesi gerekmiyor, ama bunun için engebelilik düzeyi

uyarlanımsal sürecin özelliklerine en uygun sahalar gerekiyor. İncelediğimiz durumda sabit herhangi bir genotip büyüklüğü (N), popülasyon büyüklüğü ve mutasyon hızında, belli bir K değeri bize engebelilik düzeyi yüksek bir ortalama uyum başarısının sürdürülebileceği optimum sahayı verecektir. Görüldüğü gibi, en yüksek ortalama uyum başarısına ulaşmak için saha taraması yapan bir stokastik akışa uygun optimal saha, NK düzleminde henüz bilmediğimiz bir eğriye denk düşüyor. Bu eğrinin popülasyonların lokal bölgelerden erimeye başladığı mutasyon hızıyla ilişkili olduğunu, bu sayede evrilebilirliğin ve uzun süreli uyum başarısının birlikte optimize edilebileceğini varsaymamıza olanak veren dayanaklara yukarıda değinmiştik.

Yukarıda kullanılan donma ve erime benzeştirmeleriyle termal fiziğe gönderme yapıyoruz ve konuyu ünlü seçilimci–nötralist tartışmasıyla ilişkilendiriyoruz: Popülasyonlar tepeden inince, çoğu zaman perkolasyon sürecindeki nötre yakın bir mutant kümesi arasında gezinerek genotip uzayında uzak mesafelere kadar gidebilir. Şimdi kısaca bu konuyu ele alacağız.

Nötr Perkolasyon Bölgeleri ve Seçilimci–Nötralist Tartışması

Klasik eklemeli popülasyon genetiği modelini incelerken, hata katastrofunun uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun tek optimum düzeyinin altına düşmesine yol açtığını fark ettik. Bu noktadan sonra popülasyon ince bir kabuk içinde tutarlı bir bulut halinde genel optimum düzeyinin altında sabit bir ortalama uyum başarısı mesafesinde nötr bir şekilde geziniyordu.

Çok doruklu engebeli bir sahadaki bir popülasyon genotip uzayındaki optimum bir noktadan daha düşük bir uyum başarısı düzeyine düşerse, hemen hemen aynı uyum başarısı düzeyinde çok büyük sayıda farklı genotip ortaya çıkabilir ve bu genotiplerin her biri aynı dar uyum başarısı bandında diğer birçok genotipin tek mutant komşusu olabilir. Sahada ister tek bir tepe olsun ister çok sayıda tepe, mutasyonun popülasyonu tepeden ya da tepelerden aşağı indirerek böyle bir uyum başarısı bandında *tutunmasını sağlayabilecek* ölçüde güçlü olduğunu varsayalım; bu durumda popülasyonun *bu bant içinde nötr olarak gezinmesi* beklenecektir. Dolayısıyla, popülasyonun gezindiği mesafe bu dar uyum başarısı değerleri bandının sahada ne kadar uzağa gidebileceğine bağlı olarak değişecektir. Sezgiler akla bir sıradağın zirvelerinin altında asılı kalmış bir bulut tabakası imgesini getiriyor. Aşağıda belirteceğimiz gibi, bu imge uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun akışını fazla basitleştiriyor, çünkü popülasyon çoğu zaman dar bir uyum başarısı aralığında sabit kalmayacak, yüksek tepelerin altındayken yukarılara tırmanıp, alçak tepelerin altındayken aşağılara doğru inerek adeta sahayı kucaklayacaktır. Yine de bu basitleştirilmiş imge sezgilerimizi ayarlamamıza yardım ediyor.

Matematiksel açıdan böyle bir bant, *birbiriyle bağlantılı nötre yakın bir tek mutant genotip kümesine* denk düşüyor. Daha net ifade edersek, dikkatimizi tanımlanmış herhangi bir dar uyum başarısı değerleri bandıyla sınırlandıralım ve bu aralıkta yer alan bütün genotipleri kırmızıya boyadığımızı hayal edelim. Daha sonra herhangi bir kırmızı genotipi tek mutant komşular aracılığıyla ulaşılabilecek diğer kırmızı genotiplerle bağlantılandıralım. Bu süreçte izole kırmızı genotiplerden belki de çok daha büyük kümelere kadar, birbiriyle bağlantılı nötre yakın genotip kümeleri oluşacaktır. En geniş kümenin büyüklüğü uzaysal genotip sayısıyla orantılıysa, bunun uzayda yayılmakta olan perkolasyon sürecindeki bir küme olduğu düşünülebilir (Stauffer 1985). Geçtiğimiz dönemde Flesselles ve arkadaşları (1988) iki alelli (1 ve 0) bir *NK* modelinde bir genotip uzayına denk düşen *N*–boyutlu Boole hiperküpü üzerinde yer alan kümelerin istatistiksel özelliklerini araştırdılar. Yazarlar, kırmızı noktaların yerlerinin birbiriyle bağıntılı olmadığı varsayıldığında kırmızı nokta oranıyla (**x**) küme büyüklüğü arasındaki ilişkiyi araştırdıklarını bildiriyorlar. Bu da *NK* modelinde $K = N - 1$ limitine ya da bağıntısız, bütünüyle rastgele herhangi bir uyumluluk sahasına denk düşüyor. Amitrano, Peliti ve Saber'in (1988) belirttikleri gibi, tahmini kritik x değeri şu formülle hesaplanabilir:

$$x_c \approx 1/z + 3/2z^2 + 15/3z^3 + 83/4z^4 + \ldots \qquad (3.9)$$

Bu formülde $z = N - 1$'dir. Sezgisel olarak baktığımızda, kırmızı genotip fraksiyonunu temsil eden x değeri 2^N genotipin $1/N$ kadarından biraz daha büyük olduğunda, her bir kırmızı genotipin 1'den biraz daha fazla kırmızı tek mutant komşusu olması, dolayısıyla da çok büyük bir küme oluşması beklenecektir. Popülasyon böyle bir küme üzerinde rastgele gezinirse, karşımıza gelişigüzel farklı birçok genotip çıkacaktır. Buna karşılık, x sayısı x_c'den düşükse, birbirinden ayrı küçük boyutlu bir takım kırmızı kümeler oluşacak ve popülasyonun gezintisi nötr bir şekilde bu kümelerden herhangi biriyle sınırlanacaktır. Görüldüğü gibi, x değerinin hafifçe artıp x_c değerinin üzerine çıkması durumunda, bir *faz geçişi* yaşanıyor: Dağılımı çok lokalize olan bir popülasyon eriyerek lokalize bir popülasyon olmakta çıkıyor ve nötr bir şekilde genotip uzayının geniş bölgelerinde gezinebiliyor.

Bu basit görüntünün üç özelliğinin vurgulanması gerek. Birincisi, kırmızıların birbiriyle bağlantılı olduğu bu nötre yakın genotip kümeleri sayıca az, çok büyük ve uzaydaki genotip sayısıyla orantılı olabilir ya da çok sayıda küçük kümeden oluşabilir. İkincisi, x değerindeki küçük değişiklikler popülasyonun davranışında sarsıcı değişimlere yol açabilir. Üçüncüsü, bu türden kümeler, sahadaki uyum başarısı tepelerinin hemen altındaki birbiriyle bağlantılı uyum başarısı yamaçlarına denk düşebilir. Bu durumda popülasyon ara bağlantılı bu yamaçlar sistemi boyunca akma eğilimi gösterecektir. Genotip uzayının bütünü çok boyutlu olabilir, ama yamaçlardaki genotipler arasındaki bağlantı örün-

tüsü, her bir genotipin yalnızca birkaç bağlantısı bulunan çok zayıf zayıf bir örüntü olabilir. Eigen (1987) tarafından belirtildiği gibi, uyarlanım sürecindeki popülasyon bu gibi yamaçlar boyunca yönlendirilecek ve seçilim aynı anda genotip uzayındaki mutant dağılımının bütünü üzerinde etkili olacaktır.

Flesselles ve arkadaşlarının analizi (1988) yalnızca bütünüyle rastgele uyumluluk sahaları açısından geçerli. Örneğin, $K < N - 1$ olan NK modelindeki bağıntılı sahalarda komşu genotiplerin uyum başarısı değerleri aşağı yukarı birbirinin aynı oluyor; bu durumda dar bir uyum başarısı aralığı içinde kalan genotipler sahaya rastgele yerleşmiyor. Çok doruklu engebeli sahalarda popülasyon akışını anlamak açısından, önemli noktalar arasında bu gibi bağlantılı nötr kümelerin büyüklüğü, sayısı ve birbirlerine göre yerleşim noktaları özellikle önem taşıyor. Yanıtlanması gereken temel sorulardan biri uyum başarısı düzeyleri düştükçe bu kümelerin boyutlarının hangi hızla arttığı. $K = 0$ sahasında olduğu gibi bu artış adım adım gerçekleşebilir ya da $K = N - 1$ gibi bütünüyle rastgele sahalarda ansızın tek bir çarpıcı büyümeyle karşılaşılabilir. İkinci durumda, mutasyon hızında popülasyonu optimumlardan biraz aşağı çeken hafif bir artış ansızın popülasyonun çok büyük bir kümede yer almasına yol açabilir. Bu durumda mutasyon hızındaki çok küçük bir artış, popülasyonun iç tutarlı bir bulut olarak üzerinde gezindiği uyumluluk sahasının genişliğinde ansızın sarsıcı bir artışa neden olacaktır. $0 < K < N$ sahalarda ya da diğer karmaşık sahalarda giderek düşen uyum başarısı düzeyleri incelenirken küme büyüklüğünde birbirinden farklı çok sayıda artış oranıyla karşılaşılabilir. Bu durumda mutasyon hızındaki hafif artışlar zaman zaman nötre yakın mutantlar arasındaki difüzyon yoluyla erişilebilen genotip uzayı çerçevesi içinde sıçramalı geçişlere yol açabilir.

Önemli bir başka soru da uyum başarısı tepelerinin altında genotip uzayının geniş yollarına yayılmış perkolasyon sürecindeki nötr kümelerin nerelere kadar uzanabildiği sorusu. Bu gibi nötr kümelerin engebeli sahalarda tepelere yakın yerlerde bulunması beklenecektir. Buna karşılık, düz sahalarda bu gibi kümelerin tepelerin çok altlarında olması gerekir. Kolayca tahmin edilebileceği gibi, bütünüyle rastgele sahalarda bu gibi geniş kapsamlı kümeler uyum başarısı tepelerinin hemen altında yer alabilirler. Bir lokal optimumun bir adım ötesindeki bir noktayı ele alalım. Normalde yukarı doğru yönelen tek bir yol vardır, o da lokal optimuma giden yoldur. Buna karşılık, bir lokal optimumdan iki üç adım aşağıdaki bir noktayı ele alırsak, normalde lokal bir optimuma yönelmeyen bir iki yol bulunabilir. Bu durumda nötr bağlantılarla bir araya gelmiş bu gibi kümelerin, lokal tepelerin yalnızca birkaç adım altındaki yamaçlara yayılan, dolayısıyla da genellikle $2/(N + 1)$ ya da $4/(N + 1)$ boyutlarında olan bir ağın katılımıyla genotip uzayının büyük bir bölümünü kapsaması mümkün olabilir. Öte yandan, tek doruklu bir $K = 0$ sahasını ele aldığımızda genotip uzayının geniş bir bölgesindeki yollara erişim olanağı bulmak için, mutasyonun popülasyonu tepelerin çok altına inmeye zorlayabilecek güçte olması ge-

rekecektir. Örneğin, genotip uzayının yarısına erişebilmek için popülasyonun *N* sayıda genin yaklaşık yarısının daha az avantajlı halde olduğu bir uyum başarısı düzeyine inmiş olması gerekir. Sahaların oldukça engebeli olduğunu bildiğimize göre, genelde perkolasyon sürecindeki nötr bölgelerin uyum başarısı tepelerinin çok altında olmaması gerekir.

Yukarıda belirtildiği gibi, perkolasyon sürecindeki bu nötr bölgeler popülasyon akışını anlama sorununu aşırı basitleştiriyor, çünkü uyarlanım sürecindeki bir popülasyon belli bir uyum başarısı bandında sabitlenmemiştir. Tersine, popülasyon karmaşık bir dağılımla uyumluluk sahasının konturlarının izinde ilerlerken, dağılımının uyum başarısı gradyanlarını, her bir lokal optimuma tırmanmayı mümkün kılan genotip havza boyutlarını, uyum başarısı kaybının önündeki engellerin havza seçenekleri arasındaki dağılımını, mutasyon hızını ve popülasyon büyüklüğünü yansıtması beklenecektir. Yine de perkolasyon sürecindeki nötre yakın bölgelerin büyüklüğü, erişilebilen saha boyutlarına ve mutasyon hızı arttıkça bu boyutların nasıl arttığını öngörmeye yardım eden öğelerden birini oluşturuyor.

Uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun engebeli bir sahadaki davranışının seçilimci–nötrcü tartışmasında büyük önem taşımasını bekleyebiliriz. Nötrcüler evrimin esas olarak seçilim açısından nötr bir sürüklenme olduğunu ileri sürüyorlar. Bunun özellikle moleküler düzeyde geçerli olduğu savunuluyor. Oysa göründüğü kadarıyla protein uyumluluk sahalarının çoğu nötr değil, engebeli. Örneğin, bir sonraki bölümde bu alanda *NK* modelinden yararlanabileceğimizi, bu modeli antikor molekülünün 110 ile 120 aminoasidi kapsayan her bir "değişken" bölgesini etkileyen yaklaşık $K = 40$ aminoasit bulunduğu varsayımı temelinde antikor moleküllerinin uyarlanımsal evrimine ait birçok özelliği inceleyebileceğimizi göreceğiz. Buna denk düşen saha çok engebeli ve bir proteinin işlevinde anlamlı bir azalma olması için yaklaşık kaç aminoasidin değişmesi gerektiğine ilişkin bilgilerimize dayanıyor. Böyle bir engebelilik karşısında nötrcü iddiaların yanlış olduğundan emin olabilir miyiz? Bu mutlaka böyledir diyemeyiz. Örneğin moleküler evrimin büyük bir bölümünde, popülasyon büyüklüğüyle ve saha yapısıyla ilişkili olarak ele alındığında mutasyon hızı popülasyonu tepelerden aşağı çekebilecek kadar yüksek olabiliyor; bunun sonucunda da popülasyon nötre yakın mutantlardan oluşan perkolasyon sürecindeki bir kümede geniş bölgelere yayılabiliyor. O zaman, saha engebeli olduğu halde popülasyon dizi uzaylarında büyük ölçüde nötr bir sürüklenme yaşayabilecektir. Bu durumda, moleküler evrim *sabit* uyumluluk sahalarında gerçekleştiği ölçüde, nötrlük teorisinin geçerli olması için genotip uzayında nötre yakın çok geniş kümeler bulunması ve evrim akışının bunlar tarafından yönlendirmesi gerekir diyebiliriz. Uyumluluk sahaları sabit *olmadığına* göre, nötrlük teorisinin inandırıcılığı daha da artıyor. Kendisi şekil değiştirdikçe bileşenleri de değişen bir sahada popülasyonun birbiriyle bağlantılı nötre yakın büyük bir genotip kümesi içinde sürüklenmesi mümkün.

Uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun mutasyon ve seçilimin etkisi altında engebeli sahalardaki akışı, sonlu sabit bir sıcaklıktaki spin camı gibi fiziksel sistemlere çok benziyor. Bu gibi benzerlikler önemli, çünkü popülasyon akışı problemlerinde istatistiksel fiziğe dayanan fikirler genellikle işe yarıyor. Örneğin, 0°K'deki spin camı modellerinde spinlerin yön değiştirmesi için yeni konfigürasyonun eskisinden daha düşük enerjili olmasını gerektiriyor. Bu gibi sistemlerin modellenmesinde kullanılan tipik Glauber dinamiklerinde her seferinde yalnızca bir yön değiştirmeye izin veriliyor (Shenington ve Kirkpatrick, 1975). Bu da 0°K'de spin camının uyum başarısı daha yüksek (daha düşük enerjili) tek mutant komşular aracılığıyla lokal bir minimum enerji noktasına doğru ilerlemesine yol açıyor. Yüksek sıcaklıklar yüksek mutasyon hızlarına benziyor. Sonlu bir sıcaklıkta spinin daha yüksek bir enerjiye geçmesi mümkün oluyor ve sıcaklık arttıkça avantajlı olmayan bu durumun gerçekleşme olasılığı da artıyor. Görüldüğü gibi, yüksek sıcaklıkta sistem daha dezavantajlı tek mutant komşulara sıçrayabiliyor ve konfigürasyon uzayının hayli yüksek enerjili bir bölgesinde ilerleyebiliyor (Stein, Palmer vd., 1984; Stein ve Ogielski, 1985).

Engebeli enerji sahalarında sonlu sıcaklıktaki herhangi bir spin camı davranışının sonuçları lokal bölgelerde ve yavaş gevşeme zamanlarında donup kalıyor. Sıcaklığın sabit olması durumunda sistem konfigürasyon uzayının herhangi bir bölgesinde donup kalarak belli bir zaman ölçeğinde bu bölge içinde geziniyor, ama sonunda diğer bölgelere kaçabiliyor (Stein, Palmer vd., 1984; Stein ve Ogielski, 1985). Bu fenomen uzayın taranmasında üstel ya da hızlı gevşeme süreleri yaşanmamasına yol açıyor. Sabit bir sıcaklıkta enerji bariyeriyle birbirinden ayrılmış iki kuadratik potansiyel çukuru olan bir sistemde genellikle yüksek enerjili kuyudan düşük enerjili kuyuya doğru üstel bir kaçış görülüyor. Bu kaçışın zaman boyutunda belirleyici olan üstel değişme hızı. Karmaşık potansiyel enerji sahalarına sahip olan spin camlarında konfigürasyon uzayının giderek daha geniş bölgelerini araştıran birbirinden farklı çok sayıda zaman ölçeğinin varlığı yavaş gevşeme olgusunu ortaya kolan bir bulgu. Engebeli sahalarda popülasyon akışıyla benzerlikler çok açık.

İstatistiksel fizikle popülasyon biyolojisi arasındaki paralellikler işimizi kolaylaştırıyor. Her iki alanda da aynı araçlar kullanılabiliyor. Bu türden çalışmaları Ebling, Engel ve arkadaşları (1984) bütünüyle rastgele sahalarda başlattılar. Analizlerinde mutasyon ve seçilim etkisi altındaki genotip sisteminin öz değerleri ve öz vektörleri temel alınıyor. On dördüncü bölümde anlatılacağı gibi, öz değerler ve öz vektörler bize sistemin birbirinden bağımsız modlardaki davranışlarını veriyor. En büyük pozitif öz değer, söz konusu genotiplerin spesifik bir öz vektörüyle ya da görece konsantrasyonları zaman içinde artan doğrusal bir kombinasyonuyla ilişkilendirilebilir. Lokalize popülasyon akışlarının gerçekleşmesi için en büyük pozitif öz değerlerin genotipin yalnızca ufak bir bölümünün konsantrasyonunu artırması gerekir. Lokalize olmayan erime ise genotip uzayında yaygın bir dağılım gösteren büyük bir genotip bölümün-

deki konsantrasyon artışına denk düşer. Rastgele uyumluluk sahaları için bu analizlerle hayli başarılı sonuçlar alındı (Ebling, Engel vd. 1984), ama bunların N değeri büyük (örneğin, $K << N$) olan bağıntılı sahalara da genişletilmesi gerekiyor. Eigen'in (1987) bu genel konuya çok yararlı katkıları var.

İstatistiksel fizik kavramlarını temel alan ve *tavlama simülasyonu* adı verilen kombinatoryal optimizasyon işlemi popülasyon biyolojisine yararlı açılımlar sunuyor. Tavlama simülasyonunda (Kirpatrick, Gelatt ve Vecci 1983; Aarts ve van Laarhoven 1985) spin camı gibi bir sistemle araştırılan hallerin Boltzmann dağılımıyla belirlenen sıcaklığa bağlı olarak değişmesi olgusu temel alınıyor. Yüksek sıcaklıklarda sistem potansiyel engellere takılıp kalmıyor. Düşük sıcaklıklardaysa sistem zamanının çoğunu derin potansiyel kuyularında geçiriyor. Tavlama simülasyonu fikrinin temelinde, optimizasyon problemine uygun olan sıcaklık benzeri bir parametrenin değerini giderek düşürme fikri yatıyor. Sıcaklık yeterince yavaş düşürülürse, sistem derin ve geniş enerji kuyularında takılıp kalma eğilimi gösteriyor. Sonunda sıcaklık 0°K değerine yaklaştığında, sistem çok elverişli bir minimum enerji düzeyine ulaşıyor. Buna karşılık süreç çok düşük bir sıcaklıkta işletilirse, sistem hızla elverişsiz bir lokal minimum enerji düzeyine düşüyor ve orada takılıp kalıyor.

Tavlama simülasyonu güçlü bir optimizasyon stratejisi. Nitekim yüksek sıcaklıklar kullanılınca serbest enerji sahası düzleşiyor. Çünkü yüksek sıcaklıkta saha düzleşiyor. Sıcaklık düşürüldükçe, sahanın engebeliliği artıyor ve sonunda sistem belli bir enerji vadisinde takılıp kalıyor.

Engebeli sahalarda popülasyon akışı için tavlama simülasyonu benzeri bir yaklaşımda yüksek mutasyon hızıyla başlanıp hız giderek düşürülebilir. Nitekim fiziksel bir sistemdeki serbest enerjili saha benzeri bir durumda yüksek mutasyon hızı sahayı düzleştirecektir. Bu sürecin potansiyel önemi çok büyük ve dördüncü bölümde Eigen'ın bunu uygulamalı moleküler evrimde kullanma çabaları üzerinde duracağım.

Gerçi engebeli sahalardaki popülasyon arayışlarında tavlama simülasyonunun tam bir benzerinin rol oynama olasılığı düşük, ama erimek üzere olan popülasyonlarında arayış davranışında tavlama simülasyonunun önemli birçok özelliğinin taklit edildiği gözlemlenebilir. Tavlama simülasyonunun bütünüyle benzeyen bir durumda uyarlanım sürecindeki popülasyonların mutasyon hızlarını ayarlayarak düşürebilmeleri gerekiyor. Doğal bir biyolojik popülasyonun mutasyon hızını, etkili bir tavlanmaya olanak verecek ölçüde adım adım düşürebilecek ölçüde denetim altında tutmasını hiç inandırıcı bulmuyorum. Öte yandan, tavlama yalnızca derin enerji kuyularının geniş havzalardan beslendiği sahalarda çok işe yarıyor. Rastgele sahalarda ya da tek bir "delik" dışında dümdüz "golf sahası" potansiyeli taşıyan sahalarda yeterince işe yaramıyor. Bu son durumda sahada arayışa rehberlik edecek ipuçları bulunmuyor. Öte yandan, karmaşık uyumluluk sahalarının büyük çoğunluğunda yüksek tepelerin geniş havzalardan beslenme özelliği bulunduğunu söyleyebiliriz. Yukarıda da

belirttiğimiz gibi, eğer mutasyon hızı sahanın yapısına göre ayarlanarak popülasyonların tam erime noktasında olması sağlanabiliyorsa, bu durumda iki özelliği göz önünde tutarak tavlama simülasyonunun taklit edildiğini söyleyebiliriz. Birincisi, erime noktasındaki mutasyon hızında, mutasyon hızındaki ya da popülasyon büyüklüğündeki *çok küçük* değişikliklerin incelenen genotip uzayının kapsamında sarsıcı değişikliklere yol açabilmesi gerekiyor. İkincisi, popülasyonun yüksek bir tepeye tırmanmakta olan bir havzaya akma, böylece uzun süreli optimum uyum başarısına erişme şansının yüksek olması gerekiyor. Evrim sürecinde mutasyon hızının, popülasyon büyüklüğünün ve saha yapısının gerektiği gibi ayarlanmasıyla hem evrilebilirliğin hem de uzun süreli uyum başarısının eşzamanlı olarak optimum düzeye ulaşabileceğine ilişkin sezgilerimizin ve umutlarımızın temelinde işte bu olanaklar yatıyor.

Engebeli Sahalarda Genel Bir Arayış Stratejisi Olarak Rekombinasyon

Bölümün bu son kısmında kısaca şu konuyu tartışmak istiyorum: *Engebeli sahalarda rekombinasyon ne zaman etkili bir strateji olabilir?* Göreceğimiz gibi, bu soruya şaşırtıcı bazı yanıtlar elde edilebiliyor, çünkü rekombinasyonun etkililiği sahanın engebeliliğinin inceliklerine bağlı.

Şimdiye kadar avantajlı nokta mutasyonların birikmesi yoluyla uyarlanım üzerinde durduk, esas olarak da uyumluluk sahalarının yapılarını araştırdık. Ama organizmalar evrim sürecinde rekombinasyonu kullanırlar. Rekombinasyon en sık genlerdeki ya da genler arasındaki iki genetik materyal (DNA ya da RNA) dizgisi arasında gerçekleşir. Ebeveynlere ait kromozomlar arasındaki rekombinasyonlar, örneğin *A*1 ve *B*1 alelleri bulunan anneye ait kromozomla *A*2 ve *B*2 alelleri bulunan babaya ait kromozom arasındaki rekombinasyon, birinde *A*1 ve *B*2, diğerinde A2 ve *B*l alelleri bulunan iki yeni kromozomun oluşmasına neden olabilir. Her iki kromozomda da rekombinasyon için kırılma noktaları *A* ve *B* lokusları arasında yer alıyorsa bu olay gerçekleşir. Rekombinasyon genler içinde de gerçekleşir. İkinci durumda genin *A*1 proteinini kodlayan sol yarısıyla *A*2 proteinini kodlayan sağ yarısı birleşir ve bir rekombinant proteini kodlayan bir rekombinant gen oluşur. Biraz sonra kısaca bu türden bir rekombinasyonun, aminoasitleri arasındaki işbirliği karmaşık olan bir proteinde bile yararlı bir tırmanma stratejisi olup olamayacağı sorusunu ele alacağım.

Genetikçinin gözünde rekombinasyon çoğu zaman cinselliğin nedenidir. Mesele şu: Haploid bölünmenin kolaylığı varken, neden diploid organizmalarla ve genetik maliyetine rağmen iki ebeveynle uğraşıyoruz? Nasıl oluyor da normalde haploid hallerinden ve mitoz bölünmeden gayet memnun olan bakteriler bile zaman zaman tutku patlamaları yaşıyorlar?

Evrim sürecinde cinselliğin neden ortaya çıktığı tartışmalı bir konu olmaya devam ediyor; ben ve buna kısaca değinmenin ötesine geçmeyeceğim. Fisher

(1930) ve Muller'in (1932) dile getirdikleri klasik görüşe göre eşeyli rekombinasyon farklı lokuslarda ortaya çıkan avantajlı yeni alellerin popülasyona katılmasını sağlıyor ve bu türden avantajlı genlerin aynı bireyde ortaya çıkması açısından rekombinasyon verimli bir yöntem. Ewens (1979) özel bir sohbette bu konuyu şöyle tartışıyor:

> *A* lokusunda avantajlı bir mutasyon (*A*1) ortaya çıktığını ve popülasyon içinde yayılmaya başladığını varsayın. Daha sonra *B*1 lokusunda avantajlı bir mutasyon ortaya çıksın; rekombinasyon olmaksızın her iki mutasyonun eşzamanlı olarak (popülasyonda) sabitlenmesi için *B*1 mutasyonunun *A*1 kromozomu üzerinde yer alması gerekir. *A*1 sıklığı önemli bir düzeye ulaşmadıkça bunun gerçekleşme olasılığı düşüktür ve bu durumda ya *A* lokusunun evrimiyle diğer lokuslardaki evrim süreci yavaşlayacaktır ya da *B* lokusunda *B*1 mutasyonunun (dolayısıyla bağlı alel olan *A*2'nin) sıklığındaki artış sonucunda, avantajlı *A*1 mutasyonu yok olup gidecektir. Oysa rekombinasyonla zaman içinde *A*1 ve *B*1 genlerinin her ikisi de aynı kromozom üzerinde var olabilirler, bu durumda evrim süreci rekombinasyon olmaması durumuna göre daha hızlı ilerleyebilir.

Daha sonra Crow ve Kimura (1965) bu görüşü diploid popülasyonlarda sayılara dökmeye ve popülasyon büyüklüğü, her bir mutasyonun seçilim avantajına, genel olarak avantajlı yeni mutasyon gelişme sabit hızına ve rekombinasyon oranına bağlı olarak popülasyona yararlı yeni mutasyonların eklenme hızını hesaplamaya çalıştılar.

Ewens'ın (1979) belirttiği gibi, bu gibi argümanların çoğu uzun dönemli optimizasyonla ilgili tartışmalar ve sonuç olarak tek başına bireyler üzerinde etkili olan seçilimle değil, gruplar arası rekabetle ilgileniyorlar. Eşeyli yaşamın eşeysiz yaşama üstünlük derecesini hesaplamaya çalışan daha yeni modellerde ise hızla değişen çevre, parazit–konak ortak evrimi ve rekombinasyonun erdemlerini açıklayabilecek diğer mekanizmalar üzerinde duruluyor. Hızla değişen çevreye odaklanılması rekombinasyonla yalnızca yararlı gen kombinasyonları oluşmadığı, aynı zamanda bunların tahrip edildiği olgusuna da dikkati çekiyor. Dolayısıyla bir popülasyon uyum başarısı doruğuna ulaştıktan sonra, rekombinasyon yararlı gen kombinasyonlarına zarar verme eğilimi gösterecektir. Eğer rekombinasyon henüz bulunmamış tepelere yönelik bir arayış olarak ele alınırsa bu simetri ihmal edilebilir. Tartışmada bundan böyle bu varsayımı temel alacağım. Konuyu cinsiyetin çevreyi dönüştürme açısından yararına ilişkin güncel tartışmalar bağlamında ele aldığımızda da rekombinasyonun yararlılığının altta yatan uyumluluk sahasıyla ilişkili olduğunu göreceğiz.

Fisher ve Muller'in, ayrıca Crow ve Kimura'nın ileri sürdükleri görüşler eklemeli türde bir yaklaşım gerektirebilir. *A*1 mutasyonu *A*2'ye göre, *B*1 mutasyonu da *B*2'ye göre daha avantajlıysa, *A*l ve *B*1 mutasyonlarının aynı kromozom

üzerinde birlikte yer alması daha da avantajlı olacaktır. Ama rastgele epistatik etkileşimlerle ilgili *NK* modeliyle deneyimlerimiz bu eklemeli özelliğin genellikle geçerli olmadığını ortaya koyuyor.

Rastgele sahalarda rekombinasyonun bir arayış stratejisi olarak yararı yok. Yine, bütünüyle bağıntısız bir sahada $K = N - 1$ limitini ele alalım. İki peptid bulunduğunu varsayalım. İlkinin sol yarısının uyum başarısının ikincinin sol yarısındakinden daha yüksek olduğunu, buna karşılık ikincinin sağ yarısının uyum başarısının birincinin sağ yarısındakinden daha yüksek olduğunu varsayalım. Bunları kırıp uyum başarısı daha yüksek yarılarını birleştirelim. Sonuç ne olur? Yeni peptidin uyum başarısı iki ebeveyn peptidle karşılaştırıldığında *bütünüyle rastgele* olacaktır. Rekombinasyon adımı peptid uzayında bir uzun atlamaya neden olma dışında hiçbir işe yaramayacaktır. Ve daha gelişmiş varyantlar $s = \log_2 g$ denklemine (Denklem 3.1*a*) göre bulunacağı için, bu süreçte gelişim gösterme hızı yavaşlayacaktır. Rekombinasyonun yararlı bir strateji olup olmadığının bütünüyle sahanın özelliklerine bağlı olduğu açık.

Cinsiyetlerin kökenine ilişkin her anlatıda, etkileşim kurma potansiyeli taşıyan farklı gen ya da gen parçalarını rekombinasyonla tek bir kromozom üzerine yerleşmelerini sağlamanın genellikle yararlı sonuç vereceğini göstermek gerektiğini söyleyebiliriz. Ve teorinin de ötesinde bu türden rekombinasyonlar yaşamın gerçeklerinden biri. Bu durum uyarlanımsal evrim açısından genellikle yararlı mı, yararlıysa neden? Holland ve çalışma arkadaşları genetik algoritmada bu konular üzerinde de duruyorlar ve konuyu hayli ayrıntılı inceliyorlar (Holland 1981; Goldberg 1989).

Engebeli NK Sahalarında Yararlı Rekombinasyon Koşulları

NK modelinde $K = 0$ limitinde rekombinasyonun yararlı olduğu açık. Bu durumda model genomdaki genlerin uyum başarısına bağımsız katkı yapıyorlar. Bu basit durum uyarlanım sürecindeki sistemin işlevsel açıdan bağımsız bölümleri kapsadığı her durumda rekombinasyonun yararlı olduğu şeklinde genişletilebilir.

Şimdi de *NK* modelini genotip ya da aminoasit dizilerine ait bir model olarak ele alalım. Dikkatimizi önce genel olarak her bir genin ya da aminoasidin yalnızca dizideki komşularından etkilendiği modeller sınıfı üzerinde yoğunlaştıralım. Genetik bağlamda bu, epistatik etkileşimlerin lokal olduğu varsayımının temel alınması anlamına geliyor. Sezgilerimiz bize bunun ancak uyarlanımsal tırmanışlarla ulaşılan lokal optimumların komşu genlerin birlikte uyarlanım geçirdiği noktalar olması durumunda inandırıcı olacağını söylüyor. Yine de, K değerine bağlı olarak böyle birlikte uyarlanım açısından dizideki korelasyonun uzunluğu sınırlıdır. Bu durumda da dizinin sol ucundaki noktaların uyum başarısına katkılarının sağ uçtaki alellerden pek az etkilenmesi beklenecektir.

Sezgilerimiz, lokal epistatik modelde birbirinden uzak bölgeler işlevsel açıdan bağımsız olacağı için, *K* küçükse uzun genotipler arasında gerçekleşen rekombinasyonun yararlı olabileceğini düşündürüyor. Bu durumda genotip1'in sol yarısının uyum başarısı genotip 2'nin sağ yarısınınkinden daha yüksekse, buna karşılık genotip 2'nin sağ yarısının uyum başarısı genotip 1'in sağ yarısından daha yüksekse kırılma ve birleşme sonucunda, biri daha iyi yarılardan oluşan iki rekombinasyon dizgisi oluşacaktır. Bu rekombinasyon olayı birlikte uyarlanım geçirebilecek komplekslere yalnızca kırılma noktasında zarar verebilecek, kırılma noktasından uzaktaki aleller arasındaki birlikte uyarlanımlar durumdan etkilenmeyecektir. Uyum başarıları daha yüksek yarımların uyum başarısı yeterince yüksekse, ortaya çıkan rekombinantın uyum başarısı, başlangıçtaki genotiplerin ikisinden de yüksek olabilir. Her durumda, daha sonraki uyarlanımsal tırmanışlar sırasında kırılma noktasındaki bozulma iyileşebilir.

Birlikte uyarlanım geçiren lokal gen kompleksleri var olduğu için rekombinasyonun genellikle yararlı olduğu fikrine ciddi bir itiraz var: Genom düzenleyici sistemlerin sibernetik yapısına ilişkin olarak on ikinci ve on üçüncü bölümlerde tartışılacak bilgiler, bütün bir kromozom kümesinin farklı bölgelerine dağılmış genlerin doğrudan ya da dolaylı yoldan genomun başka noktalarındaki genlerin etkinliğini düzenleyebileceğini ortaya koyuyor. Bir başka deyişle, genom düzenleyici ağ, yaygın epistatik etkileşimlerle çok zengin bir yapı. Basit rekombinasyonun bıraktığı izlenimden daha da kötüsü, iki ebeveyn birleşerek bir zigot yarattığında, tipik olarak, dağıtık devreleri ve kontrol mantıkları arasında ayrıntılı farklar olan genom düzenleyici sistemler birleşmiş oluyor.

Kısacası, epistatik etkileşimler lokalize değilse, tersine genomun bütününe dağılmışsa rekombinasyonun yararlı bir strateji olup olmadığını sorgulamamız gerekiyor.

Niteliksel açıdan rekombinasyonun rolüne ilişkin fikir edinmek için, genotip dizilerine bakmak yerine dikkatimizi bütün bir uyumluluk sahasının yapısına çevirmeliyiz. 2^N genotip bulunan bu uzayda çok büyük sayıda lokal uyum başarısı optimumları vardır. Şu soruyu sormamız gerekiyor: Bu optimumlardan birinin yerini bilmek, bize diğer optimumların yeri konusunda herhangi bir bilgi verir mi? Yukarıda gördüğümüz gibi, bu sorunun yanıtı "evet" olabilir. Daha önce açıkladığımız gibi, *NK* saha ailesinde *N*'ye göre *K* değeri daha küçük olduğunda, *en yüksek optimumlar birbirine yakındır, aynı zamanda da en geniş havzalardan beslenirler* (Şekil 2.7 ve 2.8). Böyle bir sahada yüksek bir optimumun bulunduğu yerin bize elverişli olan diğer optimumların nerede olduğuna ilişkin bilgi sağladığı açık.

Bu konuda Alplerle bir benzeşim yapalım. Diğer birçok dağ silsilesi gibi, Alplerde de çok yüksek tepelerin birbirine yaslandığı yoğun bir merkezi küme (*Kütlesel Merkez*) var. Bunları daha alçak tepeler çevreliyor, daha ötelerde de yaylalara doğru alçalan yamaçlar uzanıyor. Sezgisel açıdan bu da bir tepenin

yerini biliyorsak diğer tepelerin nerelerde yer alabileceği konusunda biraz fikrimiz olabileceğini düşündürüyor. Daha da önemlisi, iki tepenin yeri saptanırsa, yüksek tepelerin bu ikisi arasında bulunacağını düşünmek akla uygun bir varsayım olacaktır. Daha genel olarak ele alırsak, çok sayıda tepe arasında kalan bölgeyi araştırmak, pekâlâ yüksek tepelerin bulunabileceği bir bölgeyi düzenli bir şekilde araştırmak anlamına gelecektir. Dolayısıyla, *tepe çiftleri uzayın elverişli bölgelerine ilişkin ortak bilgi taşırlar*.

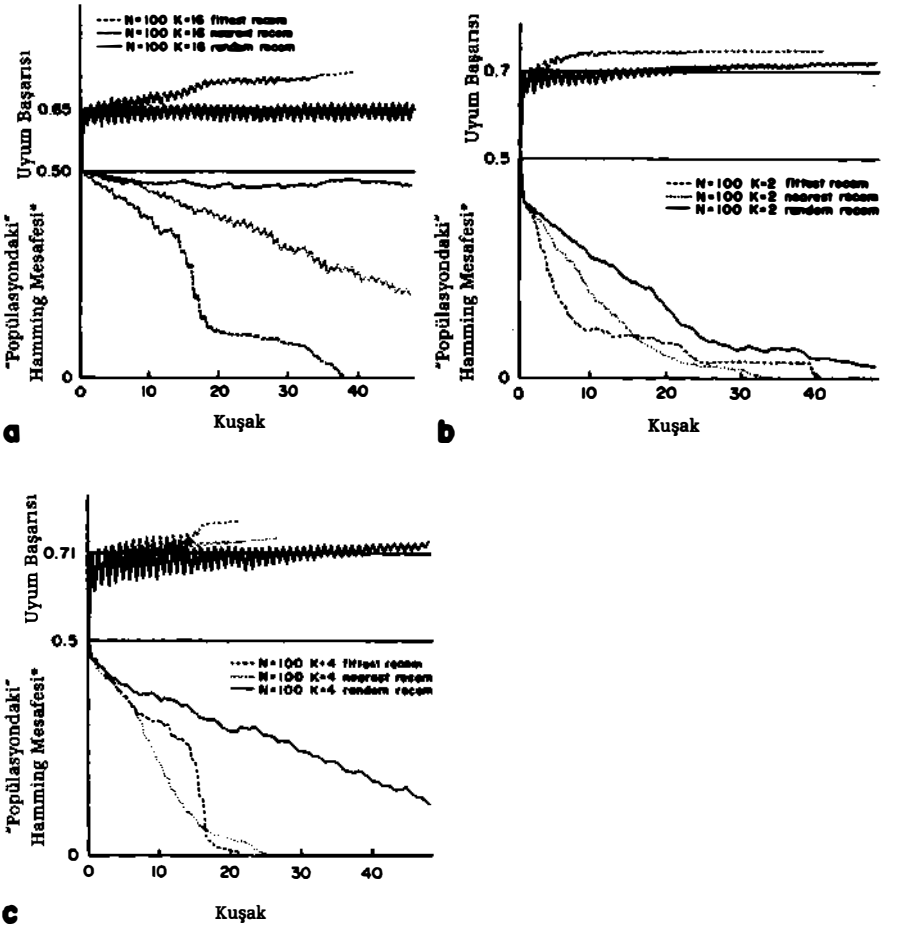
Rekombinasyon da çok boyutlu uzayda rekombinasyon geçirmiş iki genotip arasındaki bölgeyi incelemeye olanak veren araçlardan birini oluşturuyor. Bu durumda lokal uyarlanımsal tepeler arasındaki rekombinasyonun, uyumluluk sahasında daha yüksek tepelerin bulunabileceği gittikçe daha elverişli bölgeleri aramayı sağlayan yöntemlerden biri olduğunu söyleyebiliriz. Daha da net dile getirirsek, incelediğimiz durumda herhangi bir lokal optimum çifti N sayıda noktanın bir bölümünde birbirinin aynıdır, diğer bölümlerindeyse birbirinden farklıdır. Hamming mesafesinin (H) farklı olan noktaları temsil ettiğini varsayalım. İki genotip arasındaki rekombinasyon 1 ya da 0 alellerini aynı oldukları noktalarda değiştiremeyecek, buna karşılık rekombinasyon geçirmiş genotiplerin her birinde H alel kombinasyonunu değiştirebilecektir. Her biri Boole hiperküpünde başlangıçtaki iki genotip *arasındaki* mesafede yer alan böyle 2^H sayıda kombinasyon olanağı var.

Bunu sayısal olarak test edebilmek için, çalışma arkadaşım Lloyd Clark'la birlikte *NK* modelini kullandık ve rekombinasyonun etkilerini basit bir şemayla açıklamaya çalıştık. Rastgele seçilmiş sabit sayıda (100) genotipi bir *NK* uyumluluk sahasında hareket etmek üzere serbest bıraktık ve her birinin rastgele seçilmiş uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlardan geçerek bir lokal optimuma doğru ilerlemesine olanak verdik. Genelde, 100 ya da daha az sayıda bağımsız lokal optimum saptanıyordu. Daha sonra, rastgele seçilmiş lokal optimum çiftlerini her bir genotipte rastgele seçilmiş noktalarda eşleştirdik ve rekombine ettik. Daha sonra bu 100 rekombinantın rastgele seçilmiş uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlar üzerinden lokal optimumlara doğru ilerlemesini sağladık. Bundan sonra da rekombinasyon, ardından da optimumlara doğru tırmanma döngüsü tekrar edildi. Bu sayısal işlemlerde açıkça lokal optimumlar arasındaki bölgelerin uyarlanımsal sürecin daha da yüksek lokal optimumlara yönelmesine yardım edip etmediği sorusunu irdeleniyor.

Kontrol deneyi olarak başlangıç için 100 rastgele genotip seçildi ve lokal optimumlara doğru yürüyüşe geçmeleri sağlandı. Bunun ardından yeni bir başlangıç için bütünüyle yeni rastgele 100 genotip seçildi ve lokal optimumlara doğru yürümeleri sağlandı. Bu döngü tekrar edildi. Bu kontrol işlemiyle yalnızca tekrar tekrar lokal optimumlar örnekleniyor ama bu lokal optimumların yerine ilişkin herhangi bir bilgi kullanılmış olmuyordu.

Şekil 3.16*a* birbiri ardına sürdürülen rekombinasyon ve tepeye tırmanmalar sonucunda optimumların ortalama uyum başarısının giderek artığını göste-

riyor. Bunun tersine, kontrol işleminde böyle adım adım gerçekleşen bir gelişme gözlemlenmiyor; tersine, optimumların ulaştığı ortalama uyum başarısı ilk denemede saptanan düzeyin çevresinde dar bir alanda dalgalanıyor. Bu da rekombinasyonun uyarlanımsal arayış sürecine yardım ettiğini ortaya koyuyor.



Şekil **3.16** *N = 100, K = 16 değerlerini temel alan ve komşu noktalarla bağlantı kuran bir NK sahasında rekombinasyonun yararının test edilmesi. Alt panel: lokal optimumlara doğru yürüyüş döngülerinin başlangıcındaki ve sonundaki 100"yürüyüşçü"arasındaki ortalama Hamming mesafesi. Lokal optimumlardaki yürüyüşçüler arasında rekombinasyon gerçekleştiriliyor ve bu işlem sonucunda ortaya çıkan genotipler lokal optimumlara doğru ilerliyor. Üst panel: optimumlarda, en yakın komşularla rekombinasyon ve her döngüde yürüyüşçülerin uyum başarısı en yüksek yarısıyla sınırlanma yanlılıkları koşulunda, yürüyüşçüler arasında rastgele rekombinasyon. (b) K = 2 ve genler arasındaki epistatik etkileşimlerin rastgele olması dışında (a) ile aynıdır. (c) K = 4 dışında (b) ile aynıdır.*

İşin güzel yanı, rekombinasyon *K* noktalarının rastgele belirlendiği durumlarda da engebeli sahalardaki arayışlara yardım ediyor. Şekil 3.16*b* ve 3.16*c*'de her bir noktadaki epistatik girdilerin bütünüyle rastgele seçilmesi durumunda ortaya çıkan sonuçlar görülüyor. Bir kez daha, rastgele lokal optimum çiftleri arasında rekombinasyon gerçekleştiriliyor. Sonuçlar aynı.

1. Lokal optimumların ortalama uyum başarısı artıyor. Dolayısıyla uyarlanım genotip uzayında yinelenen sıçrayışlardan çok, rekombinasyondan yardım görüyor.
2. Birinci adımdan sonra lokal optimumların ortalama Hamming mesafesi 50,0 değil, yaklaşık 40 oluyor. Bu durumda *K* değeri küçükse, her bir noktaya yönelik girdiler rastgele olduğu halde optimumlar hiperuzayın lokal bir bölgesinde yer alıyor.
3. Rekombinasyonun ardından yeniden tepeye tırmanma başlamadan önce genotiplerin ortalama uyum başarısı yükseliyor. Bu da lokal optimumlar arasındaki bölgenin büyük bir bölümünde uyum başarısının uzayın bütününe ait ortalamanın çok üstünde olduğu anlamına geliyor. Yüksek uyum başarısı bölgesinin bütününde tepeler ortaya çıkıyor.
4. Rekombinasyon döngüleri tekrarladıkça optimumlar arasındaki Hamming mesafesi azalmaya devam ediyor. Genotip popülasyonunda ortalama Hamming mesafesi tek başına rekombinasyonla azalamayacağına göre, bu azalma her bir tepeye tırmanma döngüsünün net etkisinin genotipleri birbirine yaklaştırma olacağı anlamına geliyor. Şimdi bunun neden böyle olduğunu göreceğiz.

Saha yapısının yukarıda sözü edilen iki özelliği bu gözlemleri açıklamaya yetiyor.

1. İşe yarar optimumların büyük çoğunluğunun biriktiği *Kütlesel Merkez* tarzında yoğun bir merkezi kümelenme var ve burada yüksek optimumlar birbirlerine lokal optimumlar arasındaki ortalama Hamming mesafesinden daha yakınlar.
2. Yüksek optimumlar daha geniş havzalardan besleniyorlar; yani uyarlanımsal yürüyüşler sırasında alçak optimumlarla karşılaştırıldığında yüksek optimumlara uzayın daha geniş bir bölümünden tırmanılabiliyor.

Bu iki niteliğin var olması durumunda, rekombinasyon geçirmiş yürüyüşçülerin lokal optimumları hedefleyen her yeni yürüyüş kümesinde genellikle daha geniş beslenme havzalarından daha yüksek lokal optimumlara tırmanmaları beklenecektir; bunun sonucunda da ortalama uyum başarısı artacaktır. Ve yüksek optimumlar birbirlerine optimumlar arası ortalama mesafeden daha yakın oldukları için, ortalama Hamming mesafesi kısalacaktır.

Bu sayısal sonuçlar bağıntılı engebeli sahalarda uyarlanımın temel bir özelliğini ortaya koyuyor: Engebeli sahalarda rekombinasyon, sistemin epistatik etkileşim içindeki bölümlerinin işlevsel açıdan tecrit edilmesini gerektirmeyen etkili bir arayış stratejisi olabilir.

ÖZET

Bu bölümde uyumluluk sahalarının yapısal özelliklerinin beraberinde getirdiği, biyolojik açıdan anlamlı bazı sonuçlar araştırıldı. Genetik değişikliklere sahanın bağıntı mesafesinin ötesine atlama olanağı veren, uzun atlamalı uyarlanımla ilgili evrensel bir yasa da bunlar arasında yer alıyor. Uzun atlama limitinde uyum başarısı daha yüksek varyant bulma hızı üstel bir yavaşlama gösteriyor. Bunun da ötesinde, karmaşıklık katastrofu işe karışıyor; seçilime tabi birimlerin karmaşıklık düzeyi arttıkça, uzun atlamalı uyarlanım gittikçe daha elverişsiz bir arayış stratejisi oluyor. Bu genel sonuçlar uyarlanımsal evrim sürecinin farklı ölçeklerde üç doğal zaman aralığında gerçekleştiğini düşündürüyor. Uyarlanımsal sürecin başlarında aslında yeterli bir uyum başarısı düzeyine ulaşmamış bir varlığın uyum başarısı yakınlarındaki varyantlardan çok daha yüksek olabiliyor; dolayısıyla uzaklardaki varyantlar popülasyona komşu varyantlardan daha hızlı yayılabiliyorlar. Bunun sonucunda da popülasyon uzun atlamalarla uyarlanım geçiriyor. Ancak bunlar olup biterken, uyum başarısı daha yüksek uzak varyant bulma hızında üstel bir yavaşlama görülüyor. Bu da uyarlanımsal sürecin ortalarında artık uyum başarısı daha yüksek varyantların yakın çevrede daha kolay bulunmaları demek. Uyarlanım lokal tepelere tırmanıyor. Daha ileri evrelerde de umut vadeden uzak tepelere doğru uzun atlamalar gerçekleşiyor ya da sahanın biçimi değişiyor.

Evrim kayıtları yayılım ve durgunluğun filogenezin temel özellikleri olduğunu gösteriyor. Yayılım çoğu zaman ekolojik uzayın serbest olması bağlamında açıklanıyor. Durgunluk ise seçilimin normalleştiği kalabalık bir ekolojik uzayda nişlerin dolu olmasıyla ya da gelişimi fenotipik değişikliklere karşı koruyan ya da kanalize eden özel genetik mekanizmalarla açıklanıyor. Buna karşılık, engebeli uyumluluk sahalarının kendine özgü yapısı sonucunda uyarlanımsal yürüyüşlerin tepelere doğru tırmanış sırasında izleyebileceği doğrultu sayısının azaldığı göz önüne alındığında, yayılım ve durgunluğun engebeli sahalardaki uyarlanımın doğal bir özelliği olduğu da ileri sürülebilir. Dallanan yayılım genellikle tabanda çalı tarzında işe başlayacak ve sayıları giderek azalan tek tek soylara doğru ilerleyip farklı lokal optimumlara takılıp kalacaktır. Tabanda çalı tarzında yayılım, aslında evrim kayıtlarında gözlemlenen tipik bir özellik ve birçok bilim insanının anlamını çözmekte zorlandığı bir asimetriye işaret ediyor. Oysa bütün bunlar engebeli sahalardaki uyarlanımın bir sonucu olabilir.

Kambriyen patlamasında ortaya çıkan göz kamaştırıcı çeşitlilik, Permiyen yok oluş ardından çeşitlenmenin sessiz ve yavaş seyri ve von Baer yasaları da

engebeli sahalarda uyarlanımsal evrimin derinlerinde yatan aynı özelliklerini yansıtıyor olabilir. Genellikle ontogenezin erken evrelerinde değişiklik getiren mutantların gelişim süreci üzerindeki etkileri, daha ileri evreleri ilgilendiren mutantlardan daha fazla. Dolayısıyla, ontogenezin geç evrelerindeki etkileri taşıyan mutantlarla karşılaştırıldığında, erken evrelerdeki etkileri taşıyan mutantların görece daha engebeli sahalara adapte olabilecekleri düşünülebilir. Bunun sonucunda da erken evre ontogenezi etkileyebilecek uyum başarısı daha yüksek varyant bulma fırsatları üstel hızı bir yavaşlar ve bu yavaşlama geç evre ontogenezi etkileyebilecek uyum başarısı daha yüksek varyant bulma hızından çok daha hızlı olacaktır. Böylece erken gelişim kilitlenir; ama bu kilitlenmenin nedeni mutlaka ekolojik uzayın dolu olması ya da gelişimi yönlendiren özel genetik mekanizmalar değildir; bu olgunun altında erken gelişimi etkileyerek gelişim süreçlerinde büyük değişikliklere yol açabilecek uyum başarısı daha yüksek varyant bulma olasılığının giderek azalması gibi basit bir neden de yatabilir. Bu da erken evredeki embriyoların birbirlerine geç evredeki embriyolardan daha çok benzemesini açıklar ve von Baer yasalarının beklenen bir durum olduğunu gösterir. Bu tabloda Kambriyen patlaması da, Permiyen sessizlik de beklenen durumlar olur. İlkinde, görece yüksek taksonlar yukarıdan aşağıya kurucu türlerle dolacaktır. Bunun sonucunda çok hücreli organizma evriminin başlarında gelişimin erken evrelerini ilgilendiren mutantlara ve uzun atlamalı uyarlanımlarla uyum başarısı daha yüksek uzak varyantlara ulaşmak kendiliğinden çok daha kolay olur. Tür kurucu nitelikteki şubeler yerleşikleşir. Bu da yakın çevrede varyant bulmayı kolaylaştırır. Tür kurucu takımlar, sınıflar ve alt taksonlar da ortaya çıkar. Permiyen yok oluşu izleyen dönemde erken gelişim kilitlenmiştir; bunun sonucunda da üst taksonlar aşağıdan yukarıya tazelenecektir. Ve nihayet sabit ya da deformasyon sürecindeki sahalara tırmanan filogenetik dallanmalar bu sahaların yapısını yansıtan yakınsak ya da paralel evrim örüntüleri ortaya koyar. Bütün bunların da sistematikçilerin filogenez sürecinde gördükleri homoplaziyi gürültü olmaktan çıkaracağı ve ona veri niteliği kazandıracağı açık.

Uyarlanımsal evrim sabitleşmiş ya da deformasyon sürecindeki uyumluluk sahalarında mutasyon, rekombinasyon ve seçilim güdümünde ilerleyen bir arayış süreci. Uyarlanım sürecindeki bir popülasyon sahadaki akışını bu kuvvetlerin etkisi altında sürdürüyor. Bu sahaların düz ya da engebeli yapıları hem popülasyonların evrilebilirliğini hem de üyelerinin uzun süreli uyum başarısını yönlendiriyor. Uyumluluk sahalarının yapısal özelliklerinin uyarlanımsal arayışa sınırlar koyması kaçınılmaz. Sahanın engebeli olmadığı, popülasyon büyüklüğü ve mutasyon hızının da sabit olduğu koşullarda seçilime tabi varlıkların karmaşıklık düzeyi arttıkça bir hata eşiğine ulaşılacaktır. Bu karmaşıklık düzeyinden sonra seçilimin gücü mutasyon gücünün altına düşer. Maxwell'in güçsüz cini işe koyulur. Popülasyon "eriyerek" uyarlanımsal tepeden aşağı kayar ve genotip uzayında nötre yakın mutantların arasından akarak çok geniş

bir bölgeye yayılır. Bunun tersine, yeterince engebeli sahalarda evrimsel arayış süreci genotip uzayının çok dar bölgelerinde takılıp kalacaktır. Böylece evrilebilirlik özelliği sıkıntıya girer. Sabit bir engebeli uzayda mutasyon sıklığı arttıkça, bir dizi faz geçişi yaşanacak ve popülasyon "eriyerek" olanaklar uzayının giderek daha geniş bölgelerine yayılacaktır. Buna karşılık, mutasyon hızının ve popülasyon büyüklüğünün sabit olması durumunda uyarlanımsal arayış yeterince engebeli olan sahalarda dar bölgelerde donup kalacak, daha düz sahalarda ise eriyerek geniş bölgelere yayılacaktır.

Çekici bir hipotez de eğer sahanın yapısı ve arayış parametreleri *erimek üzere olan* bir popülasyona olanak veriyorsa, evrilebilirliğin optimum düzeye ulaşması. Böyle bir popülasyonun üstünlüğü, mutasyon hızındaki ufak değişikliklerin uyumluluk sahasındaki arayışın kapsamını çarpıcı ölçüde genişletebilmesinde ve arayışlar sayesinde kalıtsal bilgilerin korunması açısından en dengeli koşulları yaratmasında yatıyor. Yani, popülasyon evrilebilirliğini optimum düzeyde tutabiliyor. Bunun da ötesinde, dengesini böyle sınırda asılı kalarak koruyabilen bir mutasyon hızının uzun süreli uyum başarısını optimum düzeyde tutması da beklenecektir. Mutasyon hızı çok düşükse, popülasyon elverişsiz lokal tepelerde takılıp kalacaktır. Mutasyon hızı çok yüksekse, popülasyon tepelerden çok uzaklara doğru itilecek ve uyum başarısı düşük düzlüklerde oraya buraya sürüklenecektir. Uyum başarısının optimum düzeyde sürdürülebilmesi için, sahanın yapısına uygun orta büyüklükte bir mutasyon hızı ve popülasyon hacmi gerekiyor. Ayrıca, engebeli sahaların büyük çoğunluğunda ayırt edici bir özellik en yüksek tepelerin en geniş havzalardan beslenmesi. Bu gibi sahalarda, dar bölgelerde aşırı ölçüde donup kalmayan bir arayış sürecinin yüksek tepelere tırmanan havzalara ulaşmak açısından daha şanslı olmasını bekleyebiliriz. Böylece evrilebilirliğin optimum düzeyde tutulması sayesinde çoğu zaman sürdürülebilir uyum başarısı da optimum düzeyde tutulabilecektir.

Uyumluluk sahaları sabit değiller; fiziksel çevredeki değişikliklere ve birlikte evrilmenin etkilerine bağlı olarak deformasyona uğruyorlar. Organizmaları uyumluluk sahalarındaki bir dizi değişiklikten koruyan etmen de genler ya da özellikler arasındaki epistatik etkileşimlerin hiyerarşik niteliği olabilir. Yüksek düzeyde epistatik niteliklerdeki değişiklikler fenotipte çarpıcı değişikliklere neden olarak çok engebeli sahalarda uyarlanım geçirecektir. Epistatik sonuçları az olan niteliklerdeki değişikliklerin fenotipte yol açtığı değişiklikler minimum düzeyde olduğu için, bunlar görece düz alanlarda uyarlanım geçirecektir. Genler ya da özellikler arasındaki hiyerarşik epistatik etkileşimler, organizmaların kendi yanıtlarını otomatik olarak araştırılan uyumluluk sahasının deformasyon hızına ayarlamalarına izin verecektir.

Rekombinasyonun cinsiyetin ve diploidliğin evrilme nedeni olduğu varsayılıyor. Genel kabul gören düşünceye göre rekombinasyon yararlı gen ya da gen parçası kombinasyonların kurulumunu hızlandıran elverişli bir arayış süreci. Bununla birlikte, rekombinasyonun yararlı olup olmamasını asıl belirleyen

etmenin uyumluluk sahalarının yapısı olduğunu düşünüyoruz. Örneğin, bütünüyle rastgele sahalarda rekombinasyon uzun atlamalı uyarlanımın bütün sakıncalarıyla yüz yüze gelecektir. Tersine, yüksek tepelerin kümelenerek birbirine yaslandığı engebeli sahalarda rekombinasyon yararlı bir arayış sürecidir. Bu gibi durumlarda yüksek tepelerin bulundukları yerler diğer yüksek tepelerin yerlerine ilişkin bilgi taşır. Bu yüksek tepeler arasında kalan alanda daha da yüksek tepeler bulunabilir. Rekombinasyon tam da bu gibi tepeler arasındaki bölgeyi tarama sürecidir. Yüksek tepelerin kümelenmesine, her bir nokta için *K* sayıda epistatik girdinin seçildiği *NK* modelinde ya da eklemeli genetik modellerde olduğu gibi işlevsel modülarite yol açıyor olabilir. Ama *K* sayıda epistatik girdinin noktalar arasından rastgele seçildiği *NK* sahalarında gösterildiği gibi, görünürde herhangi bir modülaritenin söz konusu olmadığı koşullarda da sahanın yapısal bir özelliği olarak kümelenmeyle karşılaşabiliyoruz.

İkinci ve üçüncü bölümlerde başlıca amaçlardan biri, bu kitabın birbiriyle kesişen iki temasını oluşturan kendiliğinden örgütlenme ve seçilim arasındaki ilişkinin temellerini ortaya koymaktı. Somut olarak da ikinci bölümde bu türden bir kendiliğinden örgütlenme örneği sundum. Bir organizmadaki hücre tipi sayısı o organizmadaki gen sayısının yaklaşık karekök fonksiyonuna eşit. Bu, şubelerin büyük çoğunluğu açısından geçerli bir özellik. Ama bu aynı zamanda da on ikinci bölümde ayrıntılı olarak ele alacağımız çok geniş kapsamlı bir genetik düzenleyici sistemler sınıfının da *ayırt edici bir niteliği.* Aşırı inatçı değilsek, bu tablo karşısında şaşırıp, 600 milyon yıl önce birbirinden ayrılan çok sayıda şubedeki muazzam sayıda organizmanın paylaştığı bu çok güzel ve basit düzenliliğin seçilimi yansıtan bir özellik olmasını sorgulamamız gerekir. Bu pekâlâ genetik düzenleyici sistemlerin çok derinlerinde yatan ve seçilimin yok sayamadığı kendiliğinden düzenlenmeyi yansıtan bir nitelik de olabilir.

İkinci ve üçüncü bölümlerde ortaya konulan çerçevede, geniş bir genom düzenleyici sistem topluluğunda ya da uzayında bu düzenlilikle çok yaygın karşılaşıyoruz. Düzenlilik özelliği bu sistemler uzayında rastgele dağılmıyor, yaygın bir dağılım gösteriyor. Öte yandan, uzayda bu özelliğin bulunmadığı yalıtılmış bazı bölgelere de rastlıyoruz.

Bu bölümün sonuçları çerçevesinde seçilimin kendiliğinden ortaya çıkan düzenden kaçınamayabileceğini söylemekle yetinebiliriz. Seçilimin karşılaştığı sınırlılıkların nedeni iki amansız karmaşıklık katastrofu. Bu iki "katastrof" işbirliği yaparak seçilimle uyarlanımı sınırlandırıyorlar. Bunların her biri diğerinin olmadığı yerde ortaya çıkıyor ve biri engebeli sahalarda uyarlanımsal yürüyüşlerin takılıp kalmasına yol açarken, diğeri seçilimin tutunamayacak kadar zayıf olduğu düz sahalarda ortaya çıkarak uyarlanım sürecindeki popülasyonları olanaklar uzayının tipik olmayan dar bölgelerinde tutuyor. Seçilim bunların yoğun baskısı arasında sıkışarak etkilediği sistemlerin tipik özelliklerinden kaçınmaya zorlanıyor. Ve bu koşullarda düzen serbestçe parıldama fırsatı buluyor.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Protein Evriminin Temelinde Yatan Uyarlanımsal Sahaların Yapısı

Şimdi de proteinlerin "protein uzayındaki" evrimini ele alacağız. Bu evrimin şu ya da bu ölçüde engebeli uyumluluk sahalarında gerçekleştiği açık. Bir kez daha bir proteinin protein uzayındaki "uyum başarısından" söz ederken o proteinin tanımlanmış bir işlevi yerine getirmesine olanak veren ölçülebilen bir kapasitesi olduğunu kastettiğimi vurgulamak isterim. Var olabilecek bütün proteinleri kapsayan bir uzayda böyle bir uyum başarısı ölçütünün dağılımı bize o işlevle ilgili uyumluluk sahasını veriyor.

Bu bölümün en önemli teması protein uyumluluk sahalarının yapısını ortaya çıkarmak için gerekli olan deneysel çalışmalar. Popülasyonların bu gibi sahalarda mutasyon, rekombinasyon ve seçilimin eşzamanlı etkisi altında nasıl uyarlanım geçirebileceklerine ilişkin bir teori eşliğinde, bu bilgilerle biyolojik evrimin başlıca özelliklerini, hiç değilse moleküler protein işlevi düzeyinde daha iyi anlayabileceğiz.

En temel görevimiz özgül protein işlevleri açısından uyumluluk sahalarının istatistiksel özelliklerini keşfetmekse, bunun ardından üstesinden gelmemiz gereken en önemli görev de bu türden sahalarla ilgili matematiksel modeller oluşturmak. Önceki bölümlerde ana hatları açıklanan teoriyle genotiplerin ya da proteinlerin dizi uzaylarındaki uyarlanımsal evrimi üzerine düşünmemizi kolaylaştıracak, komşu diziler ve uyum başarısı kavramlarını tanımlayabileceğimiz matematiksel bir çerçeve edinmeyi amaçlamıştık. Bu da bizi uyum başarısı uzaylarının, lokal optimum sayısı ve optimumlara doğru uyarlanımsal yürüyüş mesafeleri gibi özelliklerine odaklanmaya götürmüştü. Gerçek uyumluluk sahaları şu ya da bu şekilde bağıntılı olduğu için, yararlı matematiksel modellerin yardımıyla bu sahaların istatistiksel yapısı ayırt edilebilir. İkinci bölümde bu gibi sahalara ilişkin ilk teori girişimi olarak *NK* modelini sundum. Bu bölümde bu modelin protein uyumluluk sahalarının özelliklerini belirlemede de yararlı olup olmadığını sorgulamak istiyorum. Bu soruya "evet" yanıtını vermeye çalışalım. Örneğin, bu model bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecine ilişkin bir dizi özelliği kolayca öngörmemize olanak verecek.

Artık uyumluluk sahası kavramımızı genişletmemiz gerekiyor. Tanım olarak proteinler için uyumluluk sahası basitçe belli bir işlev kapasitesinin proteinin uzayındaki dağılımı demek. Ama protein evrimi çoğu zaman başlangıçtaki bir katalitik eylemin optimizasyonu olmak yerine, yepyeni bir katalitik eylemin evrilmesi anlamına geliyor. Bu yeni işleve ait uyumluluk sahası başlangıçtaki katalitik eylemin sahasından hayli farklı olabilir. Bu da yeni katalitik aktivitelerin evrimini analiz etmemize olanak verecek bir kavramsal çerçeve geliştirmemizi gerektiriyor. Bu çerçeveyi inşa etmek için *katalitik görev uzayı* kavramını öneriyorum.

Katalitik görev uzayı bir görevler bölgesinde katalize edilebilecek bütün kimyasal reaksiyonları temsil eden soyut bir kavram ya da eşleme çabası. Bu uzaydaki her nokta bir katalitik görevi temsil ediyor, benzeri görevlerden oluşan "yumaklar" da belli bir enzimin kapsamına giriyor. Bu soyut temsil çok yararlı ve önemli olabilecek şaşırtıcı bazı sonuçları var. Birincisi, görev uzayı kavramı komşu görevler fikrine kapı açıyor; böylece bir enzimin "yakın çevredeki" reaksiyonları yerine getirmek üzere evrilmesi, çevredeki yumağı kapsayan bir enzimin evrilmesi fikriyle ilişkileniyor. İkinci önemli nokta da görünüşte birbirinden çok farklı reaksiyonların *aynı katalitik görevi* yerine getirebilmesi. Üçüncü çarpıcı nokta da her enzim görev uzayındaki bir yumağı kapsadığına göre, katalitik görev uzayında neredeyse bütün reaksiyonların katalizine yeterli olacak sonlu sayıda enzim taslağının var olabilmesi. Böyle bir küme bütün katalitik görevleri kapsayan evrensel bir proto–enzim kümesi oluşturabilir. Göreceğimiz gibi, bir reaksiyonda geçici bir hale bağlanan antikorların o reaksiyonu katalize edebileceğini gösteren yeni bir çalışma, bize katalitik görev uzayı kavramını ve sonlu sayıda enzimin bütün reaksiyonları katalize edebileceği fikrini destekleyen güçlü kanıtlar sunuyor.

Bu bölümde başlıca dört konu tartışılıyor: protein uzayındaki özgül uyumluluk sahalarının yapısı, bu gibi sahalar için *NK* modelinin yeterli olup olmadığı, katalitik görev uzayı kavramı ve bu kavramı destekleyen kanıtlar ve genetik mühendisliğin yardımıyla büyük sayıda rastgele gen, RNA molekülü ve protein oluşturup protein uyumluluk sahalarını çok geniş bir kapsamda araştırma olanakları. Bu kavramsal ve deneysel sorular artık güçlü bir yeni yöntemle irdelenebiliyor. Bu bölümün son kısmında ligand bağı işlemlerini ve proteinlerin katalitik niteliklerini araştıran yeni bir deneysel programdan söz edeceğim. Bu programda rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak milyarlarca, hatta trilyonlarca yeni gen oluşturuluyor, ardından da ya seçilim ya da tarama işlemlerine başvurularak özgül katalitik ya da ligand bağlayıcı nitelikleri olanlar saptanıyor. Kısacası, güncel teknolojilerle ilk kez protein uzayında uyumluluk sahalarının özelliklerini araştırma olanağına kavuşuyoruz. Bu teknolojiler yeni ilaçların, yeni aşıların, tek tek reaksiyonları ve onunlarla bağlantılı reaksiyon dizilerini katalize eden yeni enzimlerin geliştirilmesine kapı açıyor. Kanımca muazzam boyutlarda, yeni bir alanın eşiğindeyiz: uygulamalı moleküler evrim.

O halde, sahaları inceleyen bu çalışma akademik bir gereksinimin ötesine geçiyor. Engebeli sahalardaki uyarlanımsal yürüyüşlere ilişkin teoriler yakın gelecekte pratik uygulama alanları bulacak gibi görünüyor.

BAĞIŞIKLIK YANITININ UYARLANIMSAL OLGUNLAŞMA SÜRECİ

Bağışıklık yanıtı sırasında antikor molekülleri ilginç ve hızlı bir uyarlanımsal evrim geçiriyor (Kauffman, Weinberger ve Perelson 1988). Bu uyarlanımsal evrim sırasında özgül antijenlere karşı üretilen antikorları kodlayan genlerde ardışık mutasyonlar birikir ve bu süreçte antikorun antijeni bağlama eğilimi (afinitesi) giderek artıyor. Bu gibi uyarlanımsal ileri adımlar dizi uzaylarındaki (burada antikor dizileri uzayındaki) uyarlanımsal yürüyüşlerin en hızlıları ve en kolay incelenebilenleri arasında yer alıyor. Dolayısıyla, bağışıklık yanıtının olgunlaşma süreci engebeli uyumluluk sahalarının yapısına ilişkin fikirlerin test edilebileceği bir fırsat sunuyor. Bu konular üzerinde kafa yorarken, aslında üç soru grubunu ele alıyoruz:

1. Antikor uzayındaki afinite sahası ya da uyumluluk sahası nasıl bir yer ve bu sahanın yapısı bağışıklık sisteminin davranışını nasıl etkiliyor?
2. Bu saha katalitik işlevlerle ilgili diğer uyumluluk sahalarına da işaret eden, yararlı bir haberci mi?
3. *NK* ya da buna benzer diğer matematiksel modeller uyumluluk sahalarının yapısını yeterince temsil edebilir mi ve bunun nedeni ne?

Organizma bir antijene maruz kalarak bağışıklık yanıtı geliştirdiğinde karmaşık bir olaylar zinciri harekete geçer; bu süreç antijenin antikor salan olgunlaşmamış B hücrelerine bağlanmasıyla başlar. Bu B hücrelerinden hangisinde antijen reseptörleri maruz kalınan antijene en iyi uyuyorsa, o B hücresi en hızlı çoğalır ve reseptörleriyle aynı yapıdaki özgül antikor moleküllerini salmaya başlar. Su süreç *klonal seçilim* (Burnet 1959) olarak adlandırılıyor ve organizmanın serumunda, maruz kalınan antijene uygun özgül bir antikor bolluğuyla karşılaşıyoruz.

Bir antikorun antijen açısından özgüllüğünü, immünglobulin molekülünün ağır zincirindeki (H, *heavy*) ve hafif zincirindeki (L, *light*) değişken (V, *variable*) bölgelerinde yer alan aminoasit dizileri belirliyor. Bu iki bölgedeki değişkenlik, V genlerinin oluşumu sırasında farklı beş V–geni segmentinin kombinatoryal bir araya gelişi sonucunda ortaya çıkıyor. Tam bir ağır zincir V gen bölgesinin oluşması için her bir kök hücre genomundaki yeniden düzenlenmelerde V_H, D (çeşitlilik, *diversity*) ve J_H (H–zinciriyle birleşme) gen segmentlerinin bir araya gelmesi gerekiyor. Aynı şekilde, hafif zincirdeki V gen bölgesi de V_L ve J_L gen segmentlerinin birbirine bağlanmasıyla oluşuyor. Bu segmentlerin her biri, birkaç adetten yüze kadar seçeneği içeren bir segment dağarcığından seçiliyor

ve bunların kombinatoryal bir araya gelişleriyle mümkün olan ağır ve hafif değişken bölge seçeneklerinin sayısı çok fazla (inceleme için bkz. Honjo 1983; Yancopoulos ve Alt, 1986). Farede bu mekanizmalarla üretilen minimal çeşitliliğin $5,1 \times 10^7$ (Honjo 1983) ile 10^9 (Berek, Griffiths ve Milstein 1985) arasında olduğu tahmin ediliyor.

Bu kombinatoryal çeşitlilik yanında, bir başka çeşitlilik kaynağı da antikor sentezi sırasında V–gen segmentlerinin bağlanma noktalarına rastgele nükleotidlerin eklenmesi sonucunda bu bağlanma noktalarının çok farklılaşması (Tonegawa 1983). Yine bir başka çeşitlilik kaynağı da nükleotidlerin yer değiştirmesiyle ilişkili ve *somatik mutasyon* terimiyle ifade ediliyor. İlkesel açıdan bakıldığında, somatik mutasyonun V bölgesinde neredeyse sınırsız bir çeşitliliğe olanak vermesi beklenecektir. Aralarında klonal ilişki bulunan hücrelerin analizi sonucunda, artık özel bir hipermutasyon sistemi bulunduğu, bu sistemle her kuşakta V bölgesindeki bazlarda, baz çifti başına yaklaşık 10^{53} kat özgül değişiklik gerçekleştiği düşünülüyor; bu hız kendiliğinden mutasyon hızından yaklaşık bir milyon kat daha yüksek (McKean, Huppi vd. 1984; Clark, Huppi vd. 1985; Manser, Wysocki vd. 1985; Sablitzky, Weisbaum ve Rajewsky 1985; Sablitzky, 'Wildner ve Rajewsky 1985; Wabl, Burrows vd. 1985; Wysocki, Manser ve Gefter 1986).

Antijen Seçilimi Teorileri

Bağışıklık yanıtının olgunlaşmasını sağlayan hücresel ve moleküler mekanizmaların açıklığa kavuşturulması süreci devam ediyor. Klasik teorilerde sınırlı miktarda antijen için yürütülen rekabetin bir seçilim sürecine yol açabileceği ileri sürülüyordu (Siskind ve Benaceraf 1969). Şöyle düşünülüyordu: Hücre yüzeyindeki immünglobulinlere bağlı antijen miktarını, antijen konsantrasyonu ile reseptörünün o antijene afinitesinin çarpımı belirler. Bağışıklık yanıtı sırasında antijen konsantrasyonu azalacaktır. B hücresinde antikor üretimini uyarmak için kritik bir bağlı antijen miktarına ulaşılması gerekiyorsa, o zaman antijen konsantrasyonu düştükçe uyarılma yalnızca o antijene afinitesi giderek artan B hücrelerinde devam edecek ve antikor salımı yalnızca bu hücrelerde devam edecektir. Hücre tarafından salınan antikorun antijene afinitesi bir hücrede reseptör işlevi gördüğü sıradaki antikor özelliğiyle bütünüyle aynı olduğu için, bağışıklık yanıtı sırasında serumda ortalama antikor afinitesi yükselecektir. Bu teoriye göre, bağışıklık yanıtı sırasında klonal seçilim sonucunda önceden var olan antijen tarafından seçilen B hücresi alt toplulukları giderek küçülüyor. Bu teoriyle ilgili olarak Bell (1970, 1971) tarafından geliştirilen matematiksel modeller var.

Somatik Mutasyon Teorileri

Doria (1982) afinite değişikliklerinde gözlemlenen bazı örüntülerin klasik teoriyle uyumlu olmadığını ortaya koydu. Örneğin, antijen seçilimi teorileri düşük

dozlarda antikor afinitesinin yüksek dozlardan daha yüksek olacağını öngörüyordu. Oysa, düşük dozlarda afinitenin daha *düşük* olduğu gözlemlenmekteydi (Siskind, Dunn ve Walker 1968).

Son zamanlarda *monoklonal antikor* adı verilen çeşitli özgül antikor moleküllerinin üretimiyle ilgili mesajcı RNA (mRNA) dizilerinin incelenmesi sonucunda bazı kanıtlara ulaşıldı. Deneysel çalışmalarda bu monoklonal antikorlar, B hücrelerinin kanserli bağışıklık sistemi hücreleriyle kaynaştırılmasıyla oluşturulan hibridom hücrelerinde üretiliyor. Bu hibridom hücreleri bölünüyor ve başlangıçta B hücresi tarafından salınan özgül antikoru üretiyor. Tek bir antijene verilen bağışıklık yanıtının farklı evrelerinden mRNA dizileme analizlerinde, afinite değişiklikleri sürecinin daha karmaşık olduğu ortaya konuldu (Kohler ve Milstein 1976; Kennett, Denis vd. 1978). Özellikle, artık somatik mutasyonun bağışıklık yanıtının olgunlaşmasında önemli bir rol oynadığı, salınan antikorların afinitesinin zaman içinde arttığı düşünülüyor.

Özgül bir antijene yanıt sürecinde değişken bölgeleri antijenle en iyi eşleşen *germline* genlerin klonal çoğalması, V bölgeleri bulunan sınırlı sayıda hücreden üretilen ilk antikor taslakları kümesinin serum konsantrasyonunun artmasını sağlıyor. Bir antijene ilk yanıt veren B hücresi oranının 10^{-5} (0,00001) dolaylarında olduğu tahmin ediliyor (Press ve Klinman 1974; Cancro, Gerhard ve Klinman 1978). Göründüğü kadarıyla bu *germline* genlerde somatik mutasyon çok az ya da yok (Kaartinen, Griffiths vd. 1983; Tonegawa 1983; Manser, Wysocki vd. 1985; Wysocki, Manser ve Gefter 1986). Birincil ya da ikincil yanıtın daha ileri evresinde, antikorların çoğunluğu *germline* çeşitlerinden olmaktan çıkıyor; bunlar artık yaygın somatik nokta mutasyonlar geçirmiş antikorlar. Bu mutasyonların birikmesi antikorun antijene afinitesinde artışla bağıntılı (Urbain, Van Acker vd. 1972). Güncel somatik mutasyon teorilerine göre, afinite artışı doğrudan klonal seçilimin devam etmesine bağlı bir sonuç. Bu somatik mutasyonların V bölgesindeki protein dizisinde neden olduğu değişiklikler antikorun bağlanma afinitesini değiştiriyor olabilir. Bu durumda antikorları antijene daha yüksek bir afiniteyle bağlanan mutasyon geçirmiş B hücreleri daha hızlı çoğalacak ve klonal seçilimle bağışıklık yanıtına egemen olmaya başlayacaktır. İlk baştaki taslak B hücrelerinin V bölgelerinde gerçekleşen bir dizi somatik mutasyonun ardından da ortalama antikor afinitesi hızla artacaktır. Olgunlaşma sürecindeki artışların genellikle $5 \times 10^4\ M^{-1}$ ile $5 \times 10^7\ M^{-1}$ arasında değiştiği bildiriliyor (Kaartinen, Giifliths vd. 1983; Fish ve Manser 1987).

Bağışıklık yanıtının olgunlaşmasını antikor uzayında bir uyarlanımsal yürüyüş olarak ele alabiliriz. V bölgesinden yola koyulan bu yürüyüş birbirini izleyen daha yüksek afinite varyantlarından geçerek, antijene afinitesi tekmutant komşularından daha yüksek olan bir lokal optimum antikora ulaşana kadar devam ediyor. Önceki bölümde uyarlanımsal yürüyüşlerin özelliklerine ilişkin ele alınmış bütün sorular burada da gündeme geliyor ve temel nitelikte deneysel bir soruya işaret ediyor: Saha ne ölçüde bağıntılı?

Bir kez daha söz konusu uyumluluk sahasını ayrıntılı olarak açıklıyorum. Karşılaşılan antijeni ve o antijen üzerindeki tek bir moleküler özelliği, yani *epitopu* ele alalım. Bunun ardından da bu epitopa uyması mümkün olan bütün antikor moleküllerinin afinitelerini ölçtüğümüzü varsayalım. Bu afinite değerlerinin antikor dizi uzaylarındaki dağılımı söz konusu epitop için iyi tanımlanmış bir afinite sahası oluşturacaktır. Antikor uzayındaki uyarlanımsal yürüyüş özelliklerinin bu sahanın istatistiksel niteliği tarafından belirlendiğini varsayalım. Bu durumda *NK* modeli gibi bir modelle yapılan çalışmalarla bu türden istatistiksel bilgiler elde etmeyi bekleyebiliriz. Bundan sonra çalışma arkadaşlarımla birlikte bu konuya *NK* modelini uygulama yöntemimizi tartışacağım (Kauffman, Weinberger vd. 1988; Kauffman ve Weinberger 1989). Afinite sahası kavramını bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecine uygulama yönündeki ilk girişimimizde bu gibi sahaların bütünüyle bağıntısız olduğu ideal koşullar temel alınmıştı (Kauffman ve Levin 1987). Bu sınırlandırıcı ideal koşulları temel alan analizler daha sonra Macken ve Perelson (1989) tarafından sürdürüldü.

NK Modelinin Bağışıklık Yanıtının Olgunlaşma Sürecine Uygulanması

NK modeli bağışıklık yanıtının olgunlaşmasına uygulanırken olgunlaşma sürecindeki bir antikor popülasyonunun temsili nitelikte bir üyesine her an ulaşılabileceği ve gelişigüzel nokta mutasyonlar sonucunda bu antikorların antijene afinitesinin düzenli arttığı varsayıldı. Lokal optimum antikoru antijene afinitesi tek mutant komşularının hepsinden daha yüksek olan antikor şeklinde tanımlıyoruz. Önceki bölümde bildirilen deney sonuçları bunun genellikle inandırıcı bir senaryo olduğunu doğruluyor. Bununla birlikte, olgun antikorların gerçekten lokal optimumlar olup olmadığı bilinmiyor. V bölgelerinin antijene maksimum afinite düzeyine ulaştıktan sonra da önemli bir afinite değişikliği yaşamaksızın mutasyon geçirmeye devam ettiklerini biliyoruz. Bu süregiden mutasyon olgusu lokal optimumun yakın çevresindeki nötre yakın mutantlar arasında bir mutasyonel dağılma anlamına gelebilir.

Bu iki temel varsayıma ek olarak, aşağıda betimleyeceğim diğer bazı varsayımlar da var.

N Değerinin Seçimi. *N* parametresini normalde 110 ile 120 aminoasit bulunan V bölgesindeki aminoasit noktası sayı temelinde belirliyoruz. *NK* modelini bağışıklık yanıtının olgunlaşmasına uygularken, zincirden rastgele *K* sayıda aminoasit çekerken böyle bir sayı kolay olduğu için $N = 112$ kabul edildi.

Başlangıç Noktasının Seçimi. Belli bir antijene 100 bin B hücresinden biri yanıt verdiğine göre, yanıt vermeyen B hücrelerinin bu antikora yanıt verme yetisi açısından 99,999'uncu yüzdelik dilimi oluşturduklarını varsaydık. Bir baş-

ka ifadeyle, yürüyüş uyarlanımsal yamaçların hayli yukarılarından başlıyordu. Sayısal simülasyonlar açısından, modeldeki her bir aminoasidin uyum başarısına katkısı rastgele bir sayıydı. Dolayısıyla, uygun yüzdelik dilimde model antikorlar bulma sorunu, ortalaması aynı yüzdelik dilimde olan $N = 112$ rastgele sayı dizisini verecek rastgele sayı "tohumlarını" bulma sorununa indirgenmiş oluyordu. Gerçi bu işlem model antikorun başlangıçtaki uyum başarısında hafif bir dalgalanma olması sonucunu doğuruyordu, ama tepelerdeki bu yüzdelik dilimin alt sınırından işe başlamak anlamlı bir sakınca doğurmuyordu.

Komşu Çevrenin Seçimi. *NK* modeli hangi noktaların birbirleriyle etkileşim içinde olduğuna ilişkin ayrıntıların, optimumlara yürüyüş mesafeleri ve optimumların ulaştığı uyum başarıları üzerinde çok belirleyici etki yapmadığını düşündürüyor. Bununla birlikte, başlangıçtaki simülasyonlarda nokta başına yalnızca iki aminoasit bulunabileceği varsayılıyordu ve yürüyüşlere uyum başarısı açısından 99,999'uncu yüzdelik dilimine ulaşmış proteinlerden başlanılmıyor, rastgele seçilmiş ilk proteinler temel alınıyordu. V bölgelerinin modellenmesinde her iki aşırı ucu da göz önünde bulundurduk: Her aminoasit yalnızca kendi *K* sayıda komşusuyla doğrudan etkileşim kuruyordu; bu durumda sınır etkilerinden kaçınmak için V bölgesini dairesel protein olarak idealize ediyorduk. Ya da her aminoasit zincirden rastgele seçilmiş *K* sayıda aminoasitle etkileşime geçiyordu.

19N Komşu Seçimi ya da Komşuların Genetik Koda Göre Seçimi. Bir V bölgesinin uzunluğu olan *N*, 19N tek mutant komşu anlamında yorumlanabilir. Bununla birlikte, DNA düzeyinde incelediğimizde tek aminoasit değişikliklerinin çoğunda iki ya da üç baz değişikliği gerektiğini görüyoruz. DNA düzeyinde tek bir baz değişikliğiyle sınırlandırma protein düzeyinde tek mutant komşu sayısının azalması anlamına gelecektir. Her iki durum da incelendi. "Kodlamanın" modele dahil edilmesinde translasyon (tercüme) işleminden yararlanıldı. Özellikle de kodlamada evrilen varlığın bir polimer çifti olduğu varsayıldı: bunlar daha önceki gibi 112 "aminoasitten" oluşan bir "protein molekülü" ile her birinde dört "baz" bulunan 112 x 3 = 336 noktaya sahip (tek sarmallı) bir "DNA molekülüydü". İlk DNA molekülünün başlangıç modeli olan V bölgesinin geriye doğru translasyonu yoluyla, bu model V bölgesini kodlayan bir DNA dizisi oluşuyordu. Geriye doğru translasyonda her bir noktadaki kodon o aminoaside özgü eş anlamlı (sinonim) kodonlar arasından rastgele seçildi. Adımlardan birini DNA lokuslarından birindeki bir nokta mutasyon oluşturuyordu; bu adımda, genetik kod kullanılarak yeni DNA dizisi translasyonla buna denk düşen proteine geçiriliyor, ardından da proteinin uyum başarısı hesaplanıyordu. Modeldeki uyarlanımsal yürüyüşlerde yalnızca *uyum başarısı daha yüksek* komşular üzerinden ilerlendiği için, bu işlemdeki uyarlanımsal yürüyüş eş anlamlı bir kodonda sessiz mutasyon yaşamış tek mutant komşulardan geçmi-

yordu. Model V bölgesi içinde bir durdurma kodonuyla (stop kodonu) sonuçlanan DNA mutasyonları, uyum başarısı 0 olan ölümcül mutasyon sayılıyordu.

Genetik kodun kullanılması tek mutant komşu sayısının azalmasına yol açtı. Her bir DNA dizisinin, 336 noktadaki diğer üç bazdan birinin değişmesi sonucunda yalnızca 1008 tek mutant komşusu vardı. Ayrıca, eş anlamlı kodonlar nedeniyle, bu değişikliklerin yalnızca yüzde 75 kadarı yeni bir aminoasit değişikliğine yol açabiliyordu. Görüldüğü gibi, herhangi bir aminoasidin mutasyona uğrayarak mümkün olan diğer 19 aminoasitten birine dönüşmesi temelinde 19 x 112 = 2128 tek mutant komşu olabilecekken, modelin kodlamayı temel alan uygulamalarında her model V bölgesinin yaklaşık 756 tek mutant komşusu oluşuyordu.

Tamamlayıcılık Belirleme Bölgeleri mi, Değil mi? Genel şekliyle *NK* modeli izotropiktir. Bir dizginin genotip olarak mı yoksa protein olarak mı yorumlandığına bakılmaksızın, üzerindeki bütün noktaların dizgi bütününün uyum başarısına doğrudan katkı yaptığını varsayar. Oysa proteinlerin yapısı daha hiyerarşik olabilir ve örneğin bir enzimin aktif noktasındaki aminoasitlerin ya da bir antikor molekülünün bağlanma noktası gibi bazı noktaların doğrudan işlevsel önemi olmasına karşın, bazı noktalar destekleyici bir rol oynar.

Antikor moleküllerinin V bölgesinde yer alan, *tamamlayıcı belirleyici bölgeler* (CDR) adı verilen aşırı değişken özel bazı bölgelerin antikor çeşitliliğinde ve antijen bağlamada belirleyici bir rol oynadığı biliniyor. V bölgesinin bunu çevreleyen kısımlarının bağlanma noktasını destekleyen bir çerçeve oluşturduğu düşünülüyor (Kabat 1976; Kabat, Wu ve Bilofsky 1979). V bölgesinin uyum başarısını yalnızca CDR'lerdeki aminoasitlerin belirlediğini, çerçevedekilerin yalnızca CDR aminoasitlerini etkilediğini varsaymanın, CDR'lerle çerçeve arasındaki farklılığı modellemenin basit bir yolu olabileceğini düşündük. Bu nedenle ilk başta CDR'leri modelledik; bunun için de model V bölgelerimizde antikorun V bölgesindeki bitişik üç CDR'ye denk düşen üç aminoasitlik bölgeler oluşturduk ve uyum başarısı ölçümünde yalnızca CDR aminoasitlerinin katkısını temel aldık. CDR aminoasitleriyle etkileşim içinde oldukları için, uyum başarısına çerçeve kapsamındaki aminoasitler de dolaylı bir katkı yapabileceklerdi.

K Değerinin Seçimi. Aşağıda betimlenecek deneysel veriler afinite sahalarındaki ortalama yürüyüş mesafelerinin altı adımla sekiz adım arasında değiştiğini, ama bu mesafelerin hayli değişken olduğunu gösteriyor. Yürüyüşler uyarlanımsal yamaçların hayli yükseklerinden, başlangıçtaki klonal seçilimle çoğalmış *germline* V bölgesinin en tepesindeki 99,999'uncu yüzdelik diliminden başlıyor. Bu nedenle başlangıçtaki yüzdelik diliminden lokal optimumlara doğru yürüyüşlerin ortalama altı ile sekiz adım sürmesini sağlayacak bir *K* değeri arıyoruz. Bu da, *NK* modeli uygulanırken başlıca parametre eşleştirme adımını oluşturuyor. İmmünolojik verilerin iki özelliğinden yararlanıyoruz: (1)

Afinite uzayında başlangıçtaki yüzdelik dilimini, antijene yanıt veren B hücresi oranı belirliyor; (2) Optimumlara doğru ortalama yürüyüş mesafesini de olgunlaşma sırasında V bölgesindeki aminoasitleri değiştiren mutasyon sayısı belirliyor. Bu koşullarda, her denemede farklı bir K değeriyle gerçekleştirdiğimiz sayısal simülasyonlarla yeterli uzunlukta yürüyüşe olanak verecek K değerini bulmak mümkün oluyor (Kauffman ve Weinberger 1989).

Afinite Sahaları Bağıntılı

Bu soruları bir kavram çerçevesi içine oturturken hemen karşımıza ilginç bir nokta çıkıyor ve uygun bir K değerinin maksimum değerin altında ($K = N - 1$) olması gerektiğini, buna bağlı olarak da antikor afinite sahalarının *bağıntılı* olmak zorunda olduğunu görüyoruz. Bu sonuca varıyoruz, çünkü en üst uçtaki, yani $K = N - 1$ değerindeki yürüyüş mesafelerini incelediğimiz zaman, bunun bütünüyle rastgele bir saha olduğunu fark ediyoruz. Bu noktada uyum başarısı x olan bir model V bölgesindeki uyum başarısının, uyum başarısı kendisinden daha yüksek olan $19N$ komşusundan daha yüksek olma olasılığı x^{19N}'dir. Dolayısıyla, başlangıçta uyum başarısı üst 99,999'uncu yüzdelik dilimde olan her proteinin uyum başarısı, kabaca yüzde 98 olasılıkla 2128 tek mutant komşusundan daha yüksek olacaktır. Yani, *afinite sahaları bütünüyle bağıntısız olsa, başlangıçta seçilen* germline *varyantlar daha baştan lokal optimumlar olurdu*. Antikor molekülleri olgunlaştığına göre, hem afinite sahalarının bağıntılı olduğu sonucuna varabiliyoruz, hem de K değerinin $N - 1$'in altında olduğunu söyleyebiliyoruz.

Afinite Sahalarının Deneysel Özellikleri

Bağışıklık yanıtı yapısı yalnızca kısmen açıklığa kavuşturulmuş engebeli bir afinite sahasında olgunlaşıyor. Daha önce genel olarak soyut sahalarla ilgili bütün sorularımız, bağışıklık sistemi söz konusu olduğunda daha da geçerli.

1. Başlangıçtaki herhangi bir antikor molekülünden bir lokal optimuma ulaşmak için kaç ileri adım atılması gerekiyor; yani, olgunlaşma sırasında başlangıçtaki taslağı oluşturan *germline* varyant antikor molekülünün V bölgesinde ne kadar somatik mutasyon birikiyor? Yukarıda belirtildiği gibi, bu soruya verilebilecek yanıtın, ortalaması 6–8 olan bir yayılım aralığında yer aldığı düşünülüyor (Bothwell, Paskind vd. 1982; Tonegawa 1983; Heinrich, Traunecker ve Tonegawa 1984; Berek, Griffiths ve Milstein 1985). Örneklersek, fosforilkolin molekülüne yanıt veren V_H genini inceleyen Crews, Griffin ve arkadaşları (1981) 1 ile 8 noktanın değiştiğini bildirdiler; Bothwell, Paskind ve arkadaşları (1982) lambda hafif zincir V bölgesinde üç, lambda$_2$ hafif zincir V bölgesinde de altı mutasyon buldular; influenza virüsü üzerindeki bir [antijenik] determi-

nanta yanıt veren antikorların V_K bölgesini araştıran McKean, Huppi ve arkadaşları (1984) yedi ya da sekiz noktanın değiştiğini buldular; influenzaya karşı ikincil yanıtı inceleyen Clark, Huppi ve arkadaşları da (1985) 20, 12 ve 19 V_H kodlama mutasyonu ve 9, 8 ve 15 V_K kodlama mutasyonu bildirdiler.

2. Başlangıçtaki *germline* antikor taslağından gelişen tek mutant varyantların yüzde kaçının antijen afinitesi daha yüksek? Bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecinde giderek afinitesi daha yüksek antikor molekülleri seçildikçe bu oran nasıl değişip öngörüldüğü gibi sıfıra iniyor. Tek mutant varyantların büyük bir bölümünün afinitesinin daha düşük olduğu biliniyor, ama herhangi bir aşamada afinitesi daha yüksek olan mutant oranı tam olarak bilinmiyor.
3. Lokal optimumların tek mutant yakın çevresindeki afinite sahası ne kadar engebeli? Afinitenin bazı doğrultularda çarpıcı ölçüde düşerken diğer bazılarında yavaş bir düşüş seyri gösterip göstermediği sorusu, doğrudan doğruya, V bölgesinde bazı konumlardaki mutasyonlar çarpıcı bir afinite kaybına yol açarken, diğer bazı konumlarda kaybın hafif olup olmadığını sormak anlamına geliyor. Tekrar ifade edersek, bir noktada işlev bozulmasına yol açmaksızın değişebilecek aminoasit sayısının dağılımı, doğrudan söz konusu afinite sahasının lokal engebelilik düzeyine bağlı.
4. Başlangıçtaki klonal seçilimle çoğalmış herhangi bir taslak *germline* antikordan kaç lokal optimum seçeneğine ulaşmak mümkün olabilir? Ayrıca, bu optimum seçeneklerinin her birine tırmanılma olasılığı, dolayısıyla da seçeneklerin doluluk yoğunluğu nedir? Bu konuda soy içi üreme yoluyla çoğaltılmış farelerle yürütülen çalışmalarda (Perlmutter 1984; Slaughter ve Capra 1984) çok sayıda lokal optimuma erişilebileceği gösterildi. Birçok durumda ilk baştaki klonal seçilimde aynı başlangıç V bölgesinin tercih edildiği, daha sonra farklı somatik mutasyonların biriktirmesi sonucunda farklı olgun biçimlere doğru tırmanıldığı görülüyor. Bunlar ve benzeri diğer deneyler de başlangıçtaki antikordan erişilebilecek optimum seçeneklerinin hiç değilse hayli yüksek sayıda olduğunu düşündürüyor. Aynı V geninden kaynaklanan beş on monoklonal antikorun karşılaştırması, genellikle hepsinin birbirinden farklı olduğunu gösteriyor. Bu şekilde karşılaştırılan dizi sayısı az olduğu için, çok daha büyük sayıda lokal optimuma erişmenin mümkün olup olmadığını bilmiyoruz. Bu deneylerin sonuçları yeterince net değil. Yukarıda belirtildiği gibi, olgun antikorların lokal optimum oldukları varsayılıyor ve *NK* modeliyle yapılan kestirimlerde çok sayıda lokal optimuma erişmenin mümkün olduğu öngörülüyor. Bununla birlikte, bu sonucu doğrulamak için aynı V geninden farklı olgun antikorların oluştuğunu bilmek yeterli değil. Eigen

ve Schuster'in (1979) klasik popülasyon genetiği analizleri (Ewens 1979) temelinde vardıkları sonuçlar ve kitabın üçüncü bölümünde tartıştığımız engebeli sahalarda mutasyon hızına bağlı uyarlanım analizi göz önünde tutulduğunda, antikor dizilerinin belli bir optimum değerin çevresinde dağılmasını bekleyebiliriz ve hipermutasyon hızının yüksek olduğunu biliyoruz. Dolayısıyla, bir V geninden kaynaklanan olgun antikorlarda gözlemlenen çeşitlilik, klonal seçilimin nötre yakın varyantları yok etme konusundaki yetersizliğini yansıtıyor olabilir.

5. Lokal optimumlar ne ölçüde birbirine benziyor? Taslak nitelikteki V bölgesinden yola koyulan olgunlaşma süreci lokal optimum seçeneklerine doğru tırmanıyor. Olgunlaşma sürecinde karşımıza çıkan farklı birkaç monoklonal antikor birbirleriyle karşılaştırıldığında birçok aminoasidin "korunduğunu," buna karşılık daha ufak bir bölümün tekrar tekrar mutasyona uğradığını görüyoruz. Dahası, bazı noktalarda yinelenen paralel mutasyonların aynı aminoasit seçeneğine yöneldiği bildiriliyor (Perlmutter 1984; Slaughter ve Capra 1984). Bu da üçüncü bölümde tartışılan, sistematikçilerin moleküler düzeyde homoplazi sorunuyla eşdeğer nitelikte bir konu.

Modelle Ulaşılan Kestirimler ve Bunların Deneysel Sonuçlarla Karşılaştırılması

Elverişli K Değeri 40 Dolaylarında. V bölgesi modellerinin bütün versiyonları için sayısal simülasyonlar gerçekleştirdik (Tablo 4.1; Kauffman ve Weinberger 1989). Bunlar arasında en gerçekçi kombinasyon hem CDR'leri hem de genetik kodu kapsayanlar olabilir. Ama daha sonra göreceğimiz gibi, bu olanakların hepsinde aynı saha özellikleri öngörülüyor ve bunların hepsi nicel açıdan mevcut deneysel verilerle uyumlu. Sonuçlar çok sağlam. Tablo 4.1'de görüldüğü gibi, ister CDR'ler dahil edilin ister edilmesin, ister V geninin 19*N* komşuların hepsi dahil edilsin ister genetik kodun translasyonuna başvurulsun ve *K* noktaları ister bitişik komşularla sınırlandırılsın ister rastgele seçilsin, yürüyüşlerin altıncı ile on ikinci adımlarında *K* değerinin 40 dolaylarına ulaştığı görülüyor. *K* değerinin 30 olması için genellikle çok uzun yürüyüşler gerekiyor; *K*'nin 50 olması için de yürüyüşlerin çok kısalması gerektiği gözlemleniyor. Yürüyüş mesafeleri büyük bir olasılıkla diğer parametrelere duyarlı olmadığına göre, şimdilik göründüğü kadarıyla başlıca parametrelerin *N ve K* olması gerekiyor.

TABLO 4.1 *Yüz Bin V Bölgesi Arasındaki En İyi V Bölgesi Modelinden Başlayan Uyarlanımsal Yürüyüşlerin Sonuçları; Modelde 19N Tek mutant Komşusu Olan Protein V Bölgeleri ya da Protein Düzeyinde Yaklaşık 775 Tek mutant Komşulu Genetik Kod Temel Alınmıştır.*

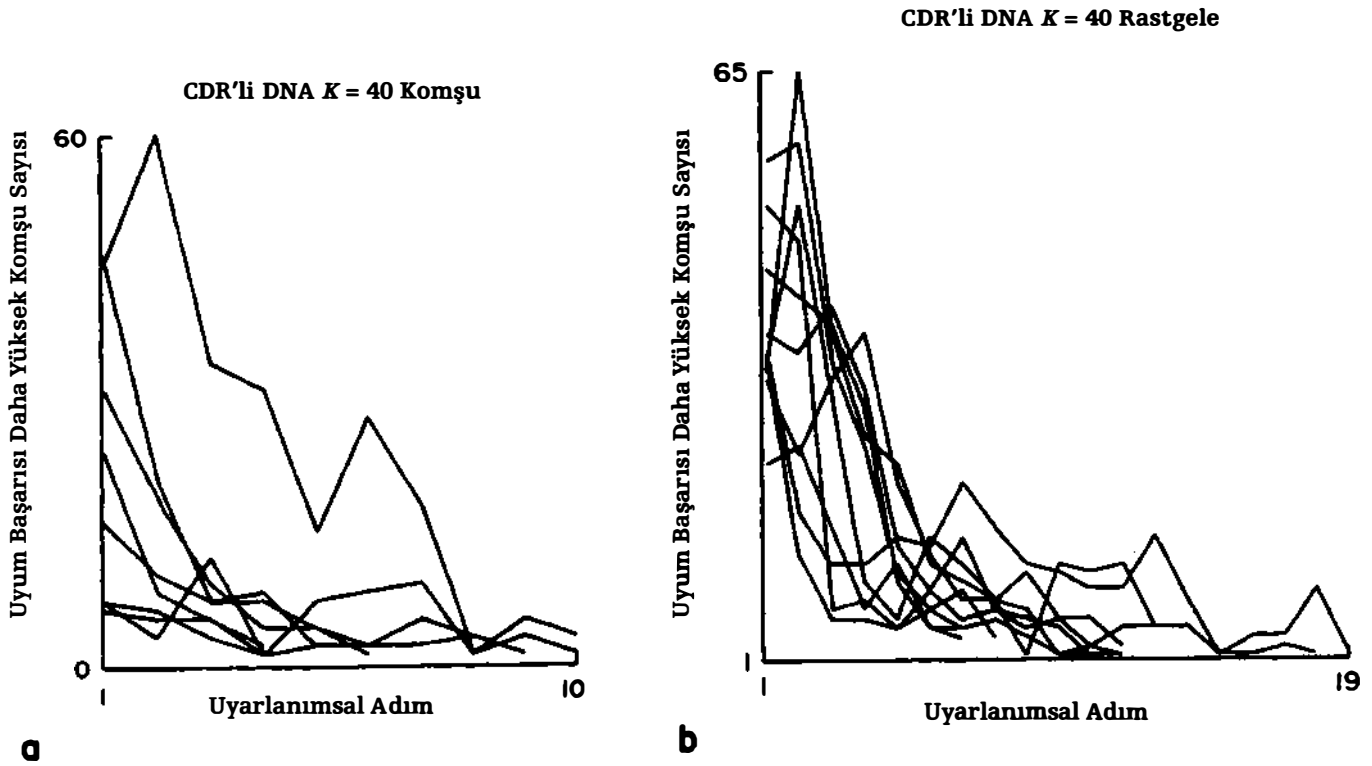
	K	Optimumlara doğru ortalama yürüyüş mesafesi	İlk adımda uyum başarısı daha yüksek ortalama komşu sayısı	Nokta başına izin verilen ortalama değişiklik sayısı
Protein *(CDR'siz)*				
	30	13,6 (3,2)*	65,9 (20,4)	15,4 (3,6)
Komşu	40	8,6 (4,5)	24,7 (9,9)	4,1 (3,9)
	50	4,9 (2,3)	10,3 (4,9)	0,8 (1,4)
	30	17,7 (4,4)	83,7 (13,0)	17,9 (2,4)
Rastgele	40	11,5 (5,3)	42,1 (6,9)	8,5 (5,8)
	50	6,6 (2,2)	17,5 (3,5)	2,1 (3,0)
Protein *(CDR'li)*				
	30	26,1 (7,1)	89,7 (27,8)	12,5 (6,6)
Komşu	40	9,8 (3,7)	27,7 (11,3)	5,0 (5,5)
	50	7,0 (3,3)	12,7 (6,0)	1,5 (2,9)
	30	16,1 (5,3)	81,8 (16,2)	15,5 (4,5)
Rastgele	40	12,0 (3,9)	36,9 (9,3)	7,4 (5,8)
	50	7,3 (3,2)	17,0 (5,8)	1,9 (3,0)
Genetik kod (CDR'siz)				
	30	8,4 (2,3)	20,1 (12,7)	10,5 (5,1)
Komşu	40	5,2 (2,7)	7,3 (4,3)	3,4 (3,8)
	50	2,9 (2,1)	3,9 (2,5)	0,3 (0,7)
	30	11,7 (4,5)	24,6 (8,2)	14,1(5,1)
Rastgele	40	6,9 (3,3	11,2 (4,9)	5,7 (5,1)
	50	3,1(1,9)	4,5 (2,8)	1,0(2,0)
Genetik kod (CDR'li)				
	30	15,1 (5,6)	41,8 (17,5)	9,7 (7,5)
Komşu	40	6,7 (3,1)	17,1 (12,1)	3,2 (4,6)
	50	3,5 (2,1)	7,0 (7,0)	0,6 (1,7)
	30	11,2 (4,1)	27,4 (9,3)	11,9 (6,1)
Rastgele	40	7,6 (2,7)	10,6 (5,5)	3,8 (4,5)
	50	4.1 (2.2)	5.6 (3.3)	0.7 (1.7)

*Parantez içindeki değerler standart sapmalardır.

Bu ortalama *K* değerinin geniş bir yayılım gösterdiği görülüyor. Şekil 4.1'de gösterildiği gibi, modelin diğer koşulları tanımlara uygun olduğunda, belli *N* ve *K* değerlerinde yürüyüş mesafeleri iki üç adımdan on beş yirmi adıma kadar değişebiliyor. Bu geniş yayılım bir kez daha sahanın engebeli olduğunu gösteriyor; deneysel verilerde de benzeri geniş bir yayılım gözlemlendiği için bu umut verici bir sonuç.

Ve nihayet, *NK* modeli optimumlara doğru yürüyüşlerin ortalama ve bir standart sapmayla sınırlı kalmadığını, özgül bir dağılım gösterdiğini öngörüyor. Bu da yeterli veri toplandığında sonunda yürüyüş mesafelerinin dağılımını *NK* modeliyle ya da onun daha geliştirilmiş bir sürümüyle karşılaştırmanın mümkün olabileceğini gösteriyor.

K için özgül bir değer saptama da kendi başına ilginç. Modeli olduğu gibi ele alırsak, *K* her bir aminoasidin uyum başarısına yapacağı katkıyı etkileyen aminoasitlerin sayısını temsil ediyor. Bu durumda, *K* kabaca 40 kabul edilirse, tek bir aminoasitteki değişiklik V bölgesindeki yaklaşık 40 aminoasidin davranışını ve işlevini etkileyebilecektir. Bu inandırıcı mı ve bu konuda herhangi bir kanıt var mı? Güzelce katlanmış bir proteindeki bir aminoasit yalnızca primer dizinin karşılaştığı komşuların etkisine açık değildir, aynı zamanda primer dizide kendisinin uzağında kalan aminoasitlerden katlanmış biçimde yakınına denk gelenlerden de etkilenmeye açıktır. Bir proteinde herhangi bir aminoasidin kaç adet aminoasitten etkilenebileceğini hesaplamada kullanılabilecek yöntemlerden birinde hidrojen değişimi verileri kullanılıyor; bu yöntemle katlanmış bir proteinin farklı şekillerde bükülürken ve katları biraz açılırken yaptığı hafif hareketler saptanabiliyor. Wand, Roder ve Englander (1986) ve Roder, Wand ve Englander (1989) çok sayıda proteindeki bu türden hidrojen değiş tokuşlarını araştırdılar. Gerçi bir proteinle bir tek mutant varyant arasındaki farklılıkları henüz analiz etmediler, ama 106 aminoasitten oluşan sitokrom *c* proteininin oksitlenmiş ve indirgenmiş biçimlerini incelediler. Kabaca ele alırsak, hem grubunun yük taşıyıp taşımamasıyla belirlenen oksitlenme ve indirgenmenin, yük taşıyan bir aminoasidin yakınlardaki yüksüz bir aminoasitle yer değiştirmesine denk düştüğü varsayılabilir. Yazarlar hidrojen bağıyla birbirine bağlı 50 hidrojeni incelediler ve bunlardan en az 30'unun oksitlenmiş biçimden indirgenmiş biçime geçince değiş tokuş davranışlarını değiştirdiklerini gördüler. Bu veriler ışığında çok kabaca bir proteinin herhangi bir noktasındaki yük değişikliğinin en az 30 aminoasidi etkileyebileceği sonucuna varabiliyoruz. Bu yazarlar hidrojen bağı olan atomların yalnızca yarısını inceledikleri için, bir aminoasidin değişmesinden etkilenebilecek aminoasit sayısı 30'un üzerinde de olabilir. Bu konuyu birkaç açıdan ihtiyatla yorumlamak gerekiyor. Bir kere bunlar aminoasit değiş tokuşuna ilişkin veriler değil; bu hem grubu değişikliğiyle ilgili bir çalışma. Kaldı ki bir aminoasitteki hidrojen değiş tokuşunun istatistiksel açıdan anlamlı bir değişikliğe yol açtığını saptamış olmak, henüz bu değişikliğin protein işlevi açısından önemli olduğunu saptadığımız anlamına



Şekil **4.1** *Başlangıçtaki bir antikor molekülünden bir lokal optimuma doğru uyarlanımsal yürüyüşte, bu yürüyüş sırasında o andaki uyarlanımsal adıma göre işaretlenen uyum başarısı daha yüksek komşu sayıları. (a) Değişken bölge 19N tek-mutant komşusu olan ve her bir aminoaside uyum başarısına katkısını etkileyen rastgele seçilmiş K = 40 aminoasit düşen bir protein olarak modellenmiştir. (b) Model DNA'yı kodlayan bölgeler açısından sürdürülen bir yürüyüş olması, dolayısıyla da protein düzeyinde 775 tek-mutant komşu bulunması dışında (a) ile aynıdır. Çizgi sonları yürüyüşlerin bittiği adımı göstermektedir.*

gelmez. Üçüncüsü, sitokrom *c* molekülü pekâlâ hem grubu yüklü olduğu zaman değişikliğe uğramak üzere evrilmiş olabilir. Proteinlerde rastgele aminoasit değiş tokuşlarında hidrojen değiş tokuşu davranışında çok daha az sayıda değişiklik gözlemlenebiliyor. Yine de bu veriler 106 aminoasit bulunan bir protein bölgesinde herhangi bir aminoasidin 30 kadar aminoasitten etkilenebileceğini, bir o kadarını da etkileyebileceğini düşündürüyor. Antikor molekülleriyle ilgili doğrudan testlerde olgun antikorun ve tek mutant varyantlarının V bölgelerindeki hidrojen değiş tokuşunun incelenmesi gerekiyor.

NK Modeli Uyum Başarısı Daha Yüksek Tek mutant Varyant Oranı Konusunda İnandırıcı Kestirimler Sunuyor. $K = 40$ değeri temel alındığında *NK* model ilk baştaki taslak V bölgesinin uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlarına ve uyarlanımsal yürüyüş sırasında gelişim gösteren varyantların uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlarına ilişkin net bazı kestirimler sunuyor. Tablo 4.1'te sözü edilen koşulların bütün kombinasyonlarında ilk V bölgesi için beklenen uyum başarısı daha yüksek varyant oranı yüzde 1 ile 2 dolaylarında. Bütün 19*N* tek mutant komşuların kullanıldığı bütün yürüyüşlerde, 2128 tek mutant varyanttan genellikle 24 ile 42'sinin uyum başarısı daha yüksek çıkıyor. Genetik kodla translasyona başvurulması ve tek mutant komşular için örtük kısıtlamalar eklenmesi durumunda 1008 tek mutant nükleotid değişikliği arasında yaklaşık 7 ile 17 kadar uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyant gözlemleniyor, protein düzeyinde de yaklaşık 756 tek mutant V bölgesi bulunduğu görülüyor (Tablo 4.1).

Tek tek yürüyüşlerde, ilk V bölgesinde uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyant yüzdesinin belli ölçüde değişken olduğu görülüyor. İlk adımda minimum sayı bir, maksimum sayısıysa 70 ya da yüzde 3'ün üzerinde. Şekil 4.1'te görüldüğü gibi, lokal optimuma doğru atılan adımlar sırasında uyum başarısı daha yüksek varyant oranı giderek sıfıra kadar düşüyor, ama bu düşüş hiçbir yürüyüşte düzgün seyretmiyor.

Olgunlaşan antikor moleküllerinde uyum başarısı daha yüksek varyant oranı henüz ayrıntılı olarak bilinmiyor, ama bu oranı saptamaya olanak verecek deneysel işlemin ne olduğu açık: Uyarlanımsal yürüyüşün farklı evrelerinden monoklonal antikorların elde edilmesi, genlerin klonlanması ve tek mutant antikor yelpazesinin incelenmesi yoluyla tek mutant varyant afinitelerinin belirlenmesi gerekiyor.

Escherichia coli'nin laktoz operonundaki *lac repressör* üzerindeki çalışmalar bize dolaylı bir tahmini hesapla taslak bir V bölgesinde uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyant sayısına ve bu varyantların özelliklerine ilişkin veri sağlıyor. Bu noktada gözlemlenen uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyant oranı yüzde 1'in altında (Jacob ve Monod 1961, 1963; Muller–Tepe/hill, Rickenberg ve Wallenfels 1964; Burstein, Cohn vd. 1965; Zubay ve Chambers 1971).

Represör monomer biriminde 360 aminoasit var. Miller ve çalışma arkadaş-

ları (1979) her biri tek bir değişiklikle farklılaşmış 300'ün üzerinde proteinden oluşan bir grubu iki ligand bağlayıcı aktivite açısından incelediler. Miller ve arkadaşları represörün artık operatör DNA'ya ya da allolaktoza (ya da IPTG adı verilen bir sentetik indükleyiciye) bağlanamadığı mutant fenotiplerin ve DNA ya da IPTG'ye afinite artışı gözlemlenen mutantların kendilerine bu mutasyonların sonuçlarını inceleme kolaylığı sağladığını bildiriyorlar. Çalışmada toplam 323 tek aminoasit değişikliğinin sonuçları, bunların yüzde 42'sinde IPTG'ye ya da operatör DNA'ya bağlanma kapasitesinde saptanabilir düzeyde bir değişiklik olduğunu gösteriyordu. Geriye kalan yüzde 58'i göründüğü kadarıyla sessiz mutasyonlardı. Değişikliklerin yaklaşık yüzde 33'ünde operatör DNA'ya bağlanma kapasitesi azalmıştı, ama bu değişikliklerin yüzde 15'i bağlanma kapasitesinde yüzde 25 ya da daha yüksek bir azalmaya yol açarken, aktivite kapasitesini bütünüyle yitirenlerin oranı yalnızca yüzde 8'di. IPTG afinitesini azaltan değişiklik oranı da yaklaşık yüzde 11'di. Öte yandan, tek adımda ortaya çıkan mutantların yüzde 1'inde operatör DNA afinitesi artmıştı ve bazı durumlarda bu yüz kat artış anlamına bile geliyordu. Tek adımda ortaya çıkan mutantların hiçbirinde IPTG afinitesinde artış gözlemlenmiyordu.

Miller ve arkadaşlarının (1979) çalışmalarına dayanarak şu sonuçlara varabiliriz. Birincisi, gayet uyumlu proteinlerin bile belli bir işlevi geliştiren seyrek bazı mutantları olabiliyor. Bu çalışmada sınırlı sayıda noktada tek mutant komşuların yüzde 1'inde operatör DNA'ya afinite artışı gözlemlenirken, indükleyici IPTG'ye afinitesi artmış mutant saptanamamış. İkincisi, tek aminoasit değişikliklerinin yüzde 58'inin açıkça görülen herhangi bir etkisi yok. Kullanılan testler kaba ölçütler oldukları için, bildirilen sessiz mutasyon oranı abartılı bir tahmin olabilir. Bununla birlikte, açıkça mutantların yüzde 42'sinin operatöre ya da indükleyiciye yönelik afinitesinde azalma gözlemlendiğine göre, tek adımda mutasyona uğramış komşularda hafif bir afinite artışı geçirenlerin ufak bir oranı aşma olasılığı çok düşük.

Simülasyon sonuçlarımız $K = 40$ aminoasit içeren bir *germline* V başlangıç bölgesinin tek mutant varyantlarında geliştirici değişiklik olasılığının yüzde 1 ile 2 olabileceğini düşündürüyordu (Tablo 4.1). Bu değer "lac repressör" proteiniyle ilgili gözlem verilerine çok yakın. K değerinin gözlemlenen yürüyüş mesafelerine ayarlanması durumunda uyumluluk sahasının engebelilik düzeyi de ayarlandığı için, bu işlem bize *germline* V başlangıç bölgesine ait, klonal seçilimle çoğaltılan uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyant oranı konusunda inandırıcı bir tahmin sunabiliyor.

NK modeliyle elde edilen bu kestirimler K değerine oldukça duyarlı. $K = 30$ olduğunda, klonal seçilime tabi olmuş V gölgesinin tek mutant varyantların kabaca yüzde 3 ile 5'inde afinite artıyor; optimumlara yürüyüş de ortalama 13 adım kadar sürüyor. $K = 20$ olduğunda ortalama yürüyüş mesafesi 22 adım ve başlangıçtaki antikorun tek mutant varyantların yaklaşık yüzde 7'sinin uyum başarısı daha yüksek.

NK Modelinin Kestirimleri V Bölgesinde Korunan ve Değişen Noktalar Olduğunu Öngörüyor. Gerçek proteinlerde bazı aminoasitler vahim işlev kayıpları olmaksızın değiştirilemez, buna karşılık bazılarının değiştirilmesi pek sorun yaratmaz. Dolayısıyla, *NK* modeliyle yeni varsayımlara gerek duyulmaksızın bu fenomene ilişkin kestirimler yapmanın mümkün olup olmadığını sormakta yarar var.

Bu soruyu yanıtlamak için, uyarlanımsal yürüyüş simülasyonlarında ulaşılan lokal maksimumlara ait bütün tek mutant komşuların uyum başarılarını inceledik. Genetik kodu olan ya da olmayan simülasyonlar arasında geçerli karşılaştırmalar yapabilmek için, ilgili DNA dizisinde birkaç değişiklik gerektiren aminoasitler de dahil olmak üzere, V bölgesinin her bir noktasında yer alan diğer 19 aminoasidin hepsi değiştirildi. Farklı *K* değerlerinde ve hesaplarda bütün V bölgesinin ya da yalnızca uyum başarısını hesaplamada kullanılan CDR'lerin kullanılması durumunda elde edilen sonuçlar beklenildiği gibiydi (bu veriler gösterilmemektedir). Başlıca sonuçlardan birincisi, *K* arttıkça sahanın engebeliliğinin artmasıydı. İkincisi, *K* arttıkça hem *ortalama uyum başarısı* kaybı artıyordu hem de mümkün olan farklı tek mutant komşuların uyum başarısı kayıplarının *varyansı* artıyordu. Böylece, *K* arttıkça bazı mutantlar uyum başarısında görece hafif bazı kayıplara yol açmaya devam ederken, diğerlerinin uyum başarısında neden oldukları kayıpların artık çarpıcı düzeylere ulaştığı görülüyordu. $K = 40$ değerinde gözlemlenen üçüncü önemli sonuç özellikle şaşırtıcıydı: bazı noktalarda modeldeki herhangi bir aminoasidin değişmesi çarpıcı uyum başarısı kayıplarına yol açarken, diğer bazı noktalarda değişimlerin hiçbiri dikkat çekici bir kayba yol açmıyordu. Başka bazı noktalarda da, bazı değişiklikler uyum başarısında hemen hemen hiçbir değişikliğe yol açmazken, aynı noktadaki bazı değişiklikler vahim kayıplara neden oluyordu. Görüldüğü gibi, eğer ek bazı varsayımlar yoksa, bu parametreler temelinde ele aldığımızda *NK* modelinin bize sunduğu hayli engebeli sahada işlevin korunabilmesi için lokal açıdan optimal V bölgesinin bazı noktalarındaki aminoasitlerin bütünüyle korunması gerekirken, diğer bazı noktalardaki aminoasitlerin ayrım gözetmeksizin değiştirilebileceğini anlıyoruz.

Genel *NK* modeli kurulurken hiçbir noktanın baştan diğerlerine üstün sayılmadığına dikkat edilmeli. Asıl mesele *K* değerinin yüksek olması nedeniyle sahanın engebeli olması; bu gelişme bazı noktaların korunmasına, diğer bazı sahalarda geniş çaplı değişiklikler gerçekleşebilmesine neden oluyor.

Bu sonuçlar ışığında ilginç bir durumla yüz yüze geliyoruz. *NK* modelinde antikor moleküllerinin gerçek afiniteleri temelinde uyum başarılarını değerlendiren doğrudan herhangi bir ölçeğimiz yok. Oysa gerçek antikor yürüyüşleri ilk baştan 100 bin antikor molekülü arasında en iyileriyle işe başlıyor ve genellikle bu moleküllerin antijene afinitesi 10^4 M^{-1} dolaylarında oluyor.

Olgun antikorların afinitesi ise 10^7 M^{-1} dolaylarında. Bu durumda model yürüyüşlerinde ilk üyenin uyum başarısını (0,618) ihtiyatlı bir afinite olan 10^4 M^{-1} değerine denk düşecek şekilde tanımlamak ve bu uyum başarısı düzeyinin modelde antijene bağlanan ve bağlanmayan V bölgelerini birbirinden ayıran bir eşik hizmeti görmesine izin vermek makul bir yaklaşım olabilirdi. Böyle bir eşikle 112–birim–uzunluğundaki optimal V bölgesindeki her bir noktada hiç değilse işlevini eşiğin üstünde koruyarak değişen aminoasit sayısını test etmek mümkündü. Tablo 4.2'de bu sonuçlar dört K değeri için veriliyor. Modelin CDR'li ya da CDR'siz, kodlu ya da kodsuz, komşularla ya da rastgele epistatik bağlantılı olmasına göre değişen farklı versiyonları için de benzer sonuçlar elde edildi (Tablo 4.1). Bir kez daha, sahanın kalitatif özelliklerini K değerinin belirlediği gözlemleniyor. K küçükse, lokal optimumların tek mutant komşularının uyum başarılarının yalnızca biraz daha düşük, bu uyum başarısı düzeylerinde varyansın da küçük olduğu görülüyor; bu durumda tek mutant komşuların hiçbiri belli bir düzeyde afinite sınırını belirleyen başlangıçtaki uyum başarısı eşiğinin altına düşmüyor. Buna karşılık, K = 20 olduğunda 112 noktanın her biri diğer 19 aminoasitle yer değiştirebiliyor ve modeldeki mutasyon geçirmiş V bölgesinde eşiğin üzerinde kalmaya devam ediyor. K değeri arttıkça, uyum başarısı kaybı ve kaybın varyansı artıyor. K = 30 değerinde noktaların çoğunda yer değiştirmeler 19 aminoasidi de kapsıyor, ama bazı noktalarda uyum başarısı eşiği olan 0,618 değerinin altına düşmeksizin mevcut aminoasidin yerine yalnızca 15, 16, 17 ya da 18 aminoasit geçebiliyor. K = 50 değerine gelindiğinde bir lokal optimumun tek mutant varyant komşuları arasında ortalama uyum başarısı kaybı çarpıcı düzeylere çıkıyor ve hemen hemen hiçbir nokta herhangi bir aminoasitle yer değiştirip eşiğin üzerinde afinite düzeyini koruyamıyor. Bununla birlikte K değeri 40 dolaylarındaysa geniş bir yayılım gözlemleniyor. Bazı noktalarda yer alan aminoasidin yerine diğer 19 aminoasitten herhangi biri geçebilirken, bu sayı bazılarında 15'e, bazılarında 10'a, bazılarında 5'e iniyor, bazılarındaysa bu sayı sıfır oluyor. Dolayısıyla, 40 dolaylarında bir K değerinin en geniş yayılım anlamına geleceğini söyleyebiliriz. Yine de bu geniş yayılımın NK modelinin bir *kestirimi* olduğunu vurgulamak isterim.

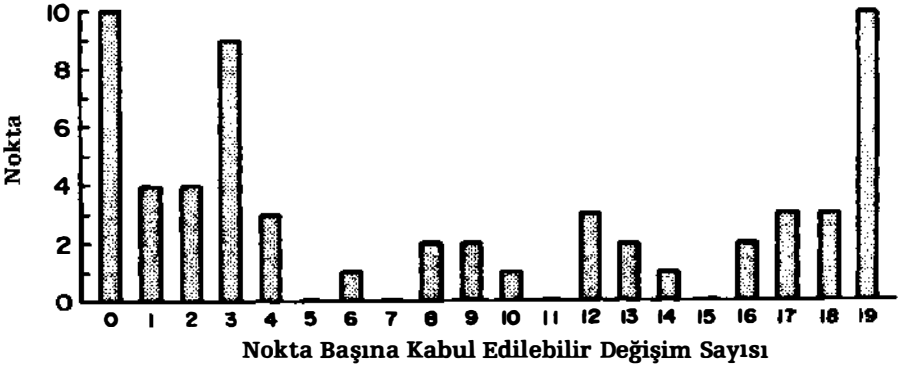
TABLO 4.2 *Modeldeki V Bölgesindeki Lokal Optimumlarda Gerçekleşmesi Mümkün Olan Aminoasit Değişikliği Sayısı*

	Değişiklik olanaklarının dağılımı									
Nokta başına düşen değişiklik	*K*= 20	*K*= 30	*K*= 30	*K*= 30	*K*= 40	*K*= 40	*K*= 40	*K*= 50	*K*= 50	*K*= 50
0	0	0	0	0	7	3	7	105	63	85
1	0	0	0	0	4	4	14	6	31	20
2	0	1	0	0	11	5	6	1	13	6
3	0	1	0	0	10	14	8	0	4	1
4	0	2	0	0	15	9	3	0	1	0
5	0	2	0	0	15	9	5	0	0	0
6	0	3	0	0	12	13	5	0	0	0
7	0	5	0	0	11	9	3	0	0	0
8	0	4	0	0	7	6	5	0	0	0
9	0	20	0	1	6	8	6	0	0	0
10	0	7	0	0	3	5	6	0	0	0
11	0	18	1	5	5	6	5	0	0	0
12	0	10	5	6	2	4	7	0	0	0
13	0	11	6	3	2	5	6	0	0	0
14	0	8	4	7	1	5	4	0	0	0
15	0	10	7	12	0	2	9	0	0	0
16	0	5	12	16	1	4	8	0	0	0
17	0	4	12	14	0	0	3	0	0	0
18	0	1	21	25	0	0	2	0	0	0
19	112	0	44	23	0	1	0	0	0	0
Ortalama	19,00	11,13	17,14	16,37	5,49	7,2	8,17	0,07	0,65	0,31
SS	0,00	3,27	2,17	2,39	3,36	4,29	5,62	0,29	0,88	0,61

Bu geniş dağılım $K = 40$ değerinde, optimal bir antikorun tek mutant varyantları arasında ortalama uyum başarısı kaybının kabaca uyarlanımsal yürüyüşün başındaki antikorun 0,618 olan uyum başarısı ile lokal optimumda ulaşılan uyum başarısı arasındaki farka eşit olduğunu yansıtıyor. Tek mutant varyantlar bu eşiği aştıkları için, nokta başına değişim olasılıkları geniş bir dağılım gösteriyor. Birazdan göreceğimiz gibi, gözlemlenen dağılım gerçekten de hayli geniş; bu durumda bir lokal optimum olgun antikorun tek mutant varyantlarının ortalama afinitesinin, uyarlanımsal yürüyüşlerin ilk başındaki antikorun afinitesi dolaylarında seyretmesini bekleyebiliriz.

Nokta başına izin verilen değişimlerin dağılımının geniş olduğu öngörüsünü test etmek için deneysel veri olarak elimizde belli bir epitopa yüksek afinitesi olgun bir monoklonal antikor bulunması ve bu antikorun V bölgesi mutantlar açısından bütün bir tek mutant yelpazesine erişebilmemiz gerekiyor. Bu mutant yelpazesinin afiniteleri veri setimizi oluştururdu. Elimizde bu yok, ama klonlanmış antikor moleküllerini kullanarak böyle bir deney yapabileceğimiz açık. Yine de, elimizde bu deneye kabaca ışık tutan bazı bulgular var. Geysen, Barteling ve Meloen (1985), Geysen, Rodda ve Mason (1986, 1987), Fieser, Tainer ve arkadaşları (1987) ve Getsoff, Geysen ve arkadaşları (1987) bir antijende gerçekleşebilecek bütün tek mutant varyantların o antijenin antikora afinitesini nasıl değiştirdiklerini incelediler. Daha açık ifade edersek, bir protein antijeni temel alan bu araştırmacılar, altı aminoasit uzunluğundaki tanımlanmış bir epitopa karşı poliklonal serum ya da monoklonal antikorlar geliştirdiler; daha sonra bu epitopun eşdeğeri sentetik heksamerler üreterek serumun ve antikorların heksamerlere afinitesinin yüksek olduğunu gösterdiler. Yazarlar daha sonra altı pozisyonun her birinde sırayla 19 varyantı aradılar. Şekil 4.2'de böyle dokuz epitop için sonuçlar özetleniyor. Mümkün olan değişimlerin yine çok geniş bir yelpaze oluşturduğunu görüyoruz; bu çok çarpıcı bir bulgu.

Bütün bu sonuçları dört açıdan yorumlamakta yarar var. Birincisi, $K = 40$ değeri için *NK* modelinin öngördüğü geniş dağılım doğrulanıyor; bunun cesaret verici bir sonuç olduğu açık. İkincisi, yürüyüşe başlarken modeldeki ilk V bölgesinin uyum başarısı için bir afinite eşiği tanımlamış ve bunun 100 bin antikordan en iyisi olduğuna karar vermiştik; bu eşikle ölçülen afiniteler arasında nasıl bir bağ olduğunu bilmiyoruz. Üçüncüsü, bu verilerin bize olgun



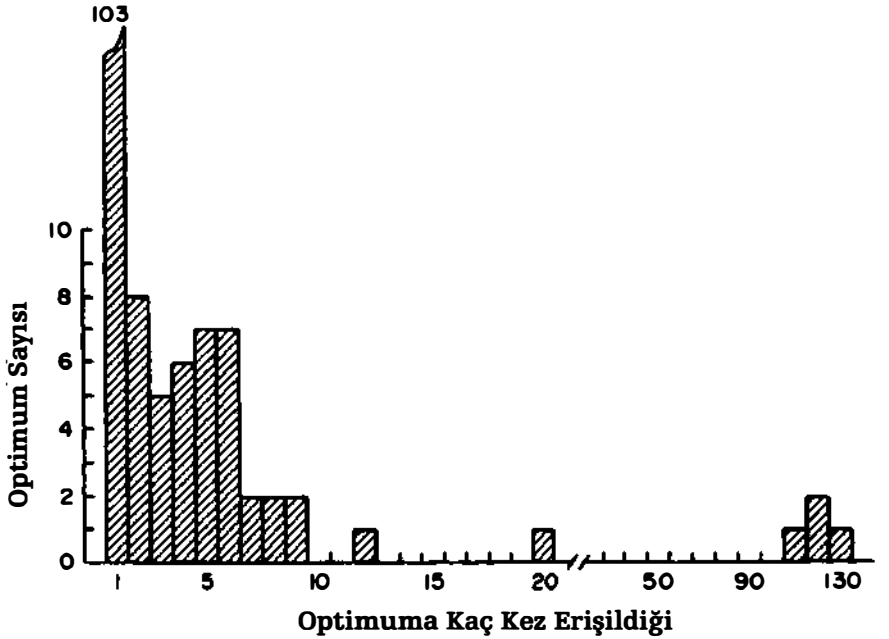
Şekil 4.2 Heksapeptidlerde, monoklonal antikorların ya da poliklonal serumun ilk baştaki peptide afinitesi korunarak her bir noktada değişebileceği gözlemlenen aminoasit sayısı. Takdiri bir eşik değer olarak, doğru heksamere afinite oranının yüzde 10 dolaylarında olacağı kabul edilmiştir.

bir monoklonal antikorun V bölgesindeki her bir pozisyondaki değişim sayısını vermediğini, bunların poliklonal seruma ya da monoklonal antikorlarla bağlanan serbest heksamerler olduğunu göz önünde tutarak, verilere bu bağlamda ihtiyatla yaklaşmak gerekiyor; bir V bölgesi içindeki kısıtlamalar gözlemlenen dağılımda çarpıcı bir değişikliğe neden olabileceği gibi, olmayabiliyor da. Dördüncüsü, bir an için verileri ve modeli aynen doğru kabul etsek bile, yürüyüş uzunluklarını optimumlara uyduran aynı K değerleri, uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyant yüzdesi için makul değerler sunduğu gibi, bazı noktaların hiçbir değişime olanak tanımayacağını, diğer bazı noktaların ise açıkça daha serbest davranacaklarını öngörüyor. K değeri çok daha küçük, örneğin 20 dolaylarında olsa, noktaların hemen hepsinin yerine modelin aminoasitleri geçebiliyor; yani öngörülerin K değerine duyarlı olduğunu görüyoruz.

Başlangıçtaki Bir V Bölgesinden İtibaren Alternatif Lokal Optimum Sayısı. Bu parametrelerle ilgili olarak *NK* modeli, modeldeki ilk V bölgesinden başlayarak erişilebilen alternatif optimum sayısını araştırmamıza ve bunlara bağımsız yürüyüşlerde ya da yanlı tercihlerde eşit sıklıkla ulaşmanın mümkün olup olmadığını test etmemize olanak veriyor. Aynı V bölgesinden başlayan yinelenen yürüyüşlere ilişkin yeterli deneysel veri yok, ama mevcut veriler açıkça aynı bölgeden başlayan yürüyüşlerde birçok optimuma ulaşılabileceğine işaret ediyor. Bu gibi lokal optimumların gerçek sayısını veren deneysel veri bulunmuyor, ama bu sayının sık sık gözlemlenen beş on seçenekten daha fazla olduğu tahmin ediliyor.

Modeldeki ilk V bölgelerinden itibaren $K = 40$ değeri temelinde sayısal simülasyonlar gerçekleştirdik; bu simülasyonlar bilgi işlem depolama sınırlılıkları nedeniyle durduruldu. İki simülasyonda aynı başlangıç noktasından 797 ve 315 yürüyüş gerçekleştirildi ve 150 ve 235 optimum saptandı. Ama bu optimumların çoğu bir kez saptandığı için, aynı V noktasından başlayan yürüyüşlerde erişilebilecek daha ne kadar optimum olduğunu belirlemek kolay değil. Yine de, *NK* modelinin, belli bir *germline* V başlangıç noktasından yürüyüşlerde her biri afinite uzayındaki lokal bir optimum olan binlerce değilse bile yüzlerce olgun antikora ulaşılabileceğini öngördüğü açık.

Bu çalışmaların ikinci bir özelliği de Şekil 4.3'te veriliyor. Bu grafik de, modeldeki aynı V noktasından başlayan rastgele bağımsız yürüyüşlerde her bir lokal optimuma kaç kez ulaşıldığını gösteren bir histogram. Görüldüğü gibi, üç optimumun her birine birçok kez rastlanılmış. Bu üç optimumun analizi bunların her birinin yürüyüşlerin başladığı ilk V bölgesinin tek mutant varyantı olduğunu gösteriyor. Modelle sonunda deneysel testlere açık bir dağılım kestirimi sağlıyor. Yakınlardaki lokal optimumlara ulaşılma yoğunluğunun dağılımı bir kez daha uyumluluk sahasının engebeliliğine işaret ediyor.



Şekil **4.3** *Modelde orta derecede olan afinitesi aynı V bölgesinden başlayan uyarlanımsal yürüyüşlerde ulaşılan lokal optimum V bölgelerinin her birine kaç kere ulaşıldığını gösteren şekil. Bazen aynı optimuma birkaç kere ulaşıldığına dikkat edin; genellikle bu optimumlar yürüyüşün başladığı V bölgesine yalnızca bir ya da iki mutant adım uzaklıkta yer alıyor.*

Lokal Optimum Seçeneklerinin Benzer Özellikleri: Korunan Noktalar ve Paralel Mutasyonlar. Deneylerde saptanan olgun V bölgesi seçeneklerinin karşılaştırması bölgedeki bütün noktalarda eşit ölçüde somatik mutasyon birikmediğini ortaya koyuyor. Özellikle bazı noktalarda nadiren mutasyon olduğu, mutasyon olasılığı yüksek olan noktaların bazılarında da zaman zaman iki ya da ikiden çok bağımsız yürüyüşte *aynı* aminoasitte değişiklik olduğu görülüyor. Bunlara *paralel mutasyonlar* adı veriliyor. Bu fenomenlerin *NK* sahalarında da gözlemlenip gözlemlenmediğini araştırmak için, modelde aynı V bölgesinden başlayarak ulaşılan beş on optimum seçeneğini karşılaştırdık. altında gibi başka çalışmalarda da aynı V bölgesinden başlayan bağımsız yürüyüşlerde elde edilen beş ile yedi V bölgesine ait deneysel karşılaştırma verileri var (Perlmutter 1984; Slaughter ve Capra 1984). Tablo 4.3'te deneysel ve model V bölgelerinde bir ya da birden çok lokal optimumda mutasyon biriken nokta sayısının *şansa bağlı beklenen sayının üzerinde* olduğu görülüyor. Bu da gerek gerçekte gerekse modelde var olan V bölgelerinde bazı noktaların tercihen mutasyona uğramadığını, diğer bazı noktaların da beklenenden daha fazla

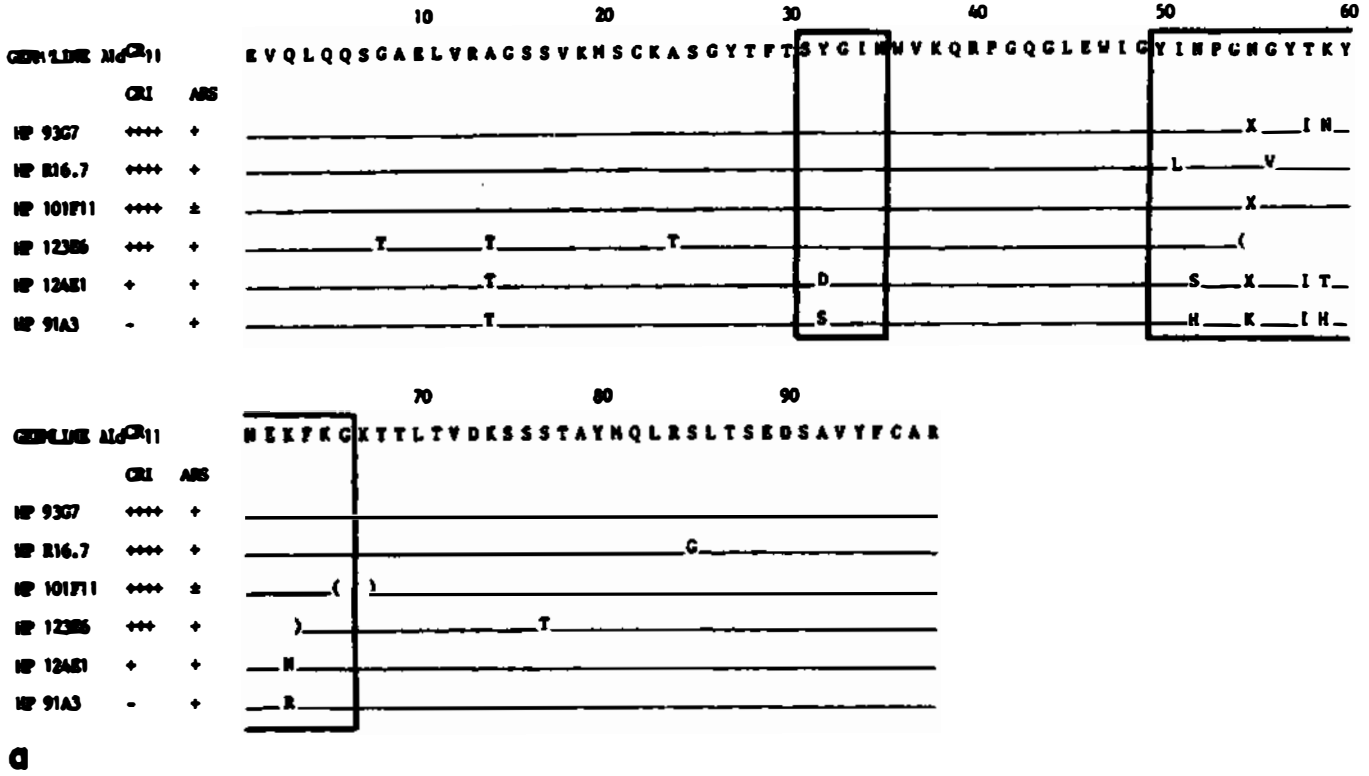
mutasyon geçirdiğini gösteriyor. Şekil 4.4*a* ve 4.4*b*'de iki V bölgesi kümesine ait deneysel veriler görülüyor; bunlardan biri arsonat sistemini (Slaughter ve Capra 1984), diğeriyse fosfokolini ilgilendiriyor (Perlmutter 1984). Ayrıca, Şekil 4.4*c*'de $K = 40$ olan bir örnekte beş lokal optimuma ve modeldeki ilk V bölgesine ilişkin sonuçlar gösteriliyor. Gerçek ve deneysel veri setlerinde bazı noktalarda benzer paralel mutasyonlar olduğu dikkati çekiyor.

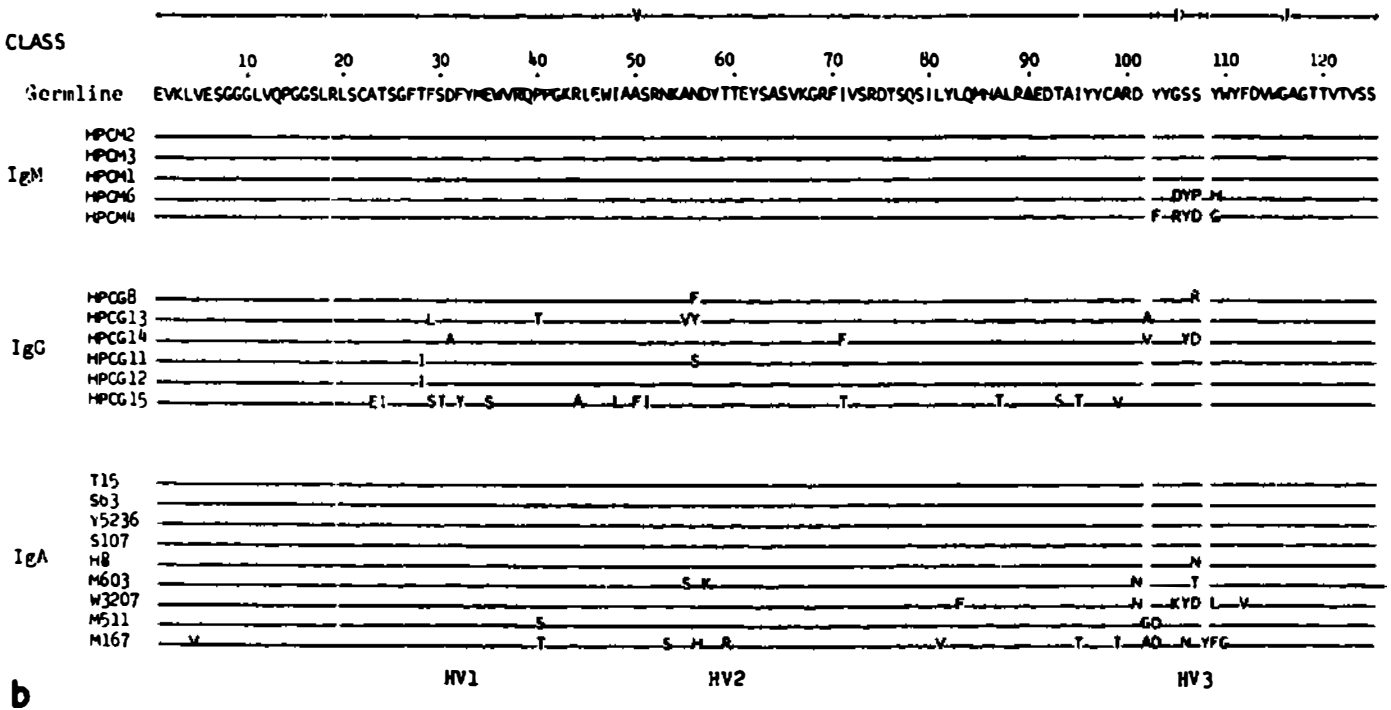
Tablo 4.3 *Modelde ve Gerçek V Bölgelerinde Bir ya da Birden Çok Mutasyon Geçirdiği Gözlemlenmiş Nokta Sayısı ve Beklenen Mutasyon Sayıları.*

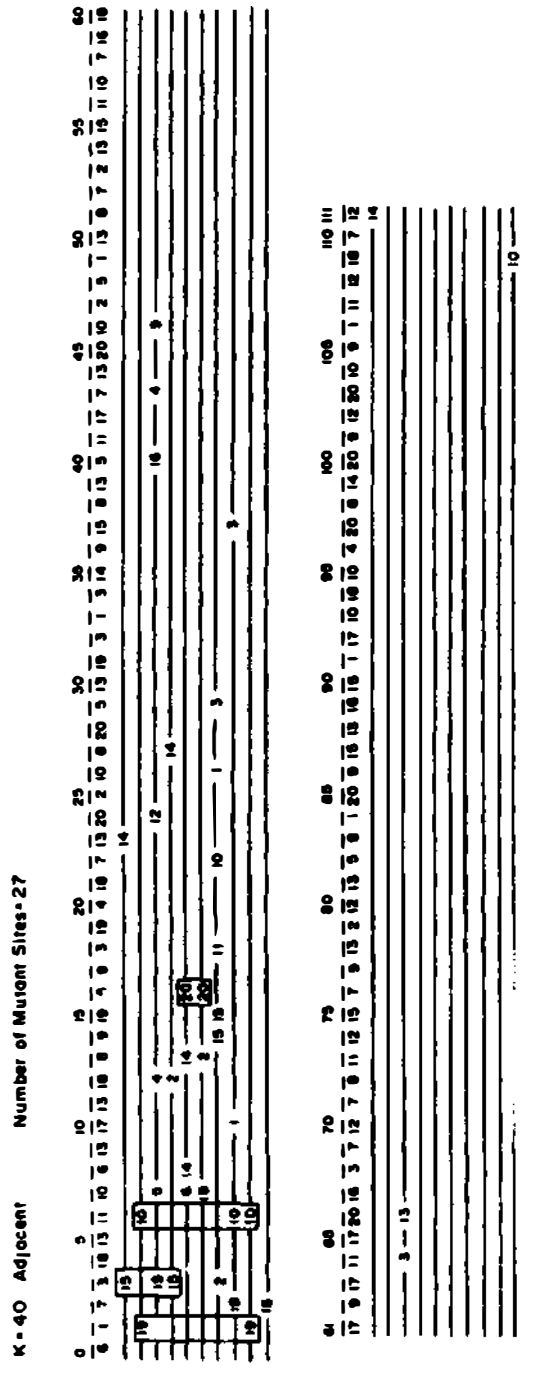
K	Gözlem sayısı	Deney sayısı	Dizi sayısı*
A 20	79	< 91	9
A 25	68	< 83	9
A 25	55	< 68	8
A 30	48	- 48	7
A 30	52	< 62	10
A 40	43	< 54	5
A 40	36	< 43	9
A 40	35	< 39	4
A 40	27	< 33	10
A 40	41	< 54	7
A 40	34	< 37	7
A 50	20	< 20	4
A 50	18	< 27	11
A 50	15	< 17	4
A 50	21	< 23	6
Rt 40	47	< 53	5
Antiarsonat/germline	13	< 23	6
Antiarsonat/proto-tip antiars	28	< 42	6
Antifosfokolin/germline	21	< 26	8

*Modeldeki aynı V bölgesinden kaynaklanan optimum seçeneklerinin sayısı ya da aynı antijenden kaynaklanan gözlemlenmiş olgun V dizi seçeneği sayısı.
**"A", her bir noktayla ilgili *K* noktalarının komşu olduğu, "R" ise bu noktaların rastgele seçildiği anlamına geliyor.

Şekil 4.4 (a) Olgun dizilerde antiarsonat ve germline V bölgelerinin olgunlaşmanın ilk başladığı standart V bölgesiyle karşılaştırması. Kutu içine alınmış bölgeler CDR'lere denk düşmektedir (Slaughter ve Capra 1984). Farklı olgun dizilerde aynı aminoasidin değiştiği paralel mutasyonlara dikkat edin. (b) Bunların olgun antifosfokolin ve germline diziler olması dışında (a)'dakiyle aynı (Perlmutter 1984). (c) Modelde aynı başlangıç bölgesinden ilerleyerek tırmanılan lokal optimum seçeneklerine denk düşen V bölgeleri. Kutular farklı optimumlara doğru gerçekleşen bağımsız yürüyüşlerde aynı aminoasit değişikliği gerçekleşen paralel mutasyonları gösteriyor.




CLASS
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
Germline EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSDFYMEWVRQPPGKRLEWIAASRNKANDYTTEYSASVKGRFIVSRDTSQSILYLQMNALRAEDTAIYYCARD YYGSS YWYFDVWGAGTTVTVSS
IgM
MPCM2
MPCM3
MPCM1
MPCM6
MPCM4
IgG
MPCG8
MPCG13
MPCG14
MPCG11
MPCG12
MPCG15
IgA
T15
S63
V5236
S107
M8
M603
W3207
M511
M167
HV1
HV2
HV3
b


K = 40 Adjacent
Number of Mutant Sites = 27
C

NK modelini afinite sahalarının yapısını temsil eden bir model olarak ne ölçüde ciddiye almalıyız? Büyük ölçüde ciddiye alabiliriz, ama aşırıya kaçmamalıyız. Bu, dizi uzayında uyumluluk sahalarının tahmini yapısını öngörmek için geliştirilmiş ilk istatistiksel model. Bir kez parametre değerlerini belirlediniz mi –V bölgesinin bilinen uzunluğu temelinde N = 112 ve olgun antikorlara doğru yürüyüşlerde bilinen mesafelere uymak üzere seçilmiş *K* değeri olarak yaklaşık 40– antikor afinite sahalarının bir dizi özelliği gayet iyi öngörülebiliyor. Modelin bu özellikleri doğru tahmin ettiğini söylemek için henüz erken. Şu anda tek söyleyebileceğimiz bu kestirimlerin çok inandırıcı olduğu. Bu kestirimleri test etmek için farklı olgunlaşma aşamalarında klonlanmış V bölgelerinin araştırılması gerekiyor. Daha da doğrudan bir yaklaşımda da, ilk yanıt veren B hücrelerinin klonlanmış V genleriyle işe başlayarak, uyum başarısı daha yüksek bütün tek mutant varyantlarla *in vitro* bir uyarlanımsal yürüyüş gerçekleştirmek de düşünülebilir.

Genel anlamda başarılı olmasına rağmen, *NK* modelinin bu testte bazı konularda başarısız kaldığını gözlemliyoruz. Göründüğü kadarıyla, bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecinde aminoasit değişikliklerine yol açan mutasyonlar daha çok CDR'lerde birikme özelliği gösteriyor. Ayrıca, CDR'lerin dışında kalan çerçeve bölgelerinde eşanlamlı sessiz kodon mutasyonları birikme eğilimi gösteriyor olabilir. Bu doğruysa, V bölgelerine *NK* modelinin uygulandığı güncel girişimlerde bu yanlılıkları saptamak mümkün değil. Bu gibi yanlılıklar evrim sürecinde çerçevenin antikor bağlanma noktasının temel yapısını yaratmak üzere uzmanlaştığını, buna karşılık CDR'lerin antijene bağlanmada uzmanlaştığını yansıtıyor olabilir. Bu bakış açısına göre, çerçevenin uyum düzeyi çok yüksek, buna karşılık yapısı kolayca bozulabiliyor ve V bölgesinin bütününün bağlanma kapasitesini toptan kaybetmesine yol açabiliyor. Çalışmamızda çerçevenin bu yüksek düzeyde uyum özelliği modellenmedi. Bunun yerine, uyum başarısına yalnızca CDR'lerin doğrudan katkı yaptığı, çerçeveninse CDR'ler aracılığıyla dolaylı etki yaptığı bir durum test edildi. Bir seçenek de çerçevedeki aminoasitlerin esas olarak çerçevedeki diğer aminoasitleri etkilediğini, CDR aminoasitlerinin de yalnızca diğer CDR aminoasitlerini etkilediğini varsaymak olabilir. Çerçeve ve CDR bölgelerinin işlevsel açıdan böyle birbirinden ayrılması, bunlardan ilkinin evrim sürecinde bağımsız olarak optimum düzeye ulaştığını düşünmeye olanak verecektir.

NK modelinin belli ölçüde başarılı olabileceğini görmek en az üç açıdan umut verici bir durum. İlk olarak bu, istatistiksel bir modelin uyumluluk sahalarının yapılarını pekâlâ yansıtabileceğini düşündürüyor. İkincisi, *NK* modeli ya da onun geliştirilmiş bir çeşidi bize antikor afinite sahalarının istatistiksel yapısına ilişkin kestirim sunabiliyorsa, bu durum evrim sürecinde enzim işlevinin gelişmesini gösteren uyumluluk sahalarının yapılarının da bu yöntemle tahmin edilebileceğini düşündürüyor. Her iki saha tipinde de evrim antikorun bağlanma noktasının ve proteinin aktif bölgesinin oluşması gibi somut bir "he-

defe yöneliyor." Üçüncüsü, *NK* modeli aşağı yukarı doğruysa, bize proteinlerin işleyişine ilişkin temel bazı bilgiler veriyor olabilir. Katı hal fiziğinde fiziksel spin camlarının gerçek davranışlarını saptamada spin camı modellerine başvurulmasının temelinde (Edwards ve Anderson 1975; Sherrington ve Kirkpatrick 1975; Binder ve Young 1986), bunların çok karmaşık etkileşimler oldukları, bu nedenle de etkilerinin istatistiksel dağılımının yalnızca bağlantılı enerjilerin rastgele atanması durumunda görülebileceği varsayımı yatıyor. Bu, proteinler açısından da geçerli. Şimdi kısaca bu konular üzerinde duracağım.

NK modelinin kabaca başarılı olmasının en önemli anlamı, günün birinde bir istatistiksel teorinin afinite sahasının yapısına ilişkin yerleşik verilere uyabileceğine işaret etmesi; bu açık. Modelin inceltilmesi açısından ilk akla gelen noktalar da protein kimyasına ilişkin daha fazla ayrıntı içermesi olabilir. Bu durumda, bazı aminoasitlerin diğerlerinden daha fazla hidrojen bağı, hidrofob bağlanma potansiyeli ve tuz köprüleri olduğu için, bazı noktaların etkileşime diğerlerinden daha açık olması beklenecektir. Dolayısıyla, *K* değerinin uygun olabilecek bir takım değerler arasından seçilmesi istenecektir. *NK* modelinin bu en basit uygulamasında, belli bir noktadaki aminoasidin kimliğiyle onun bir başka noktadaki kimliği arasında herhangi bir ilişki yok. Örneğin, "aminoasit 7" terimi yalnızca belli bir noktadaki özgül aminoaside işaret ediyor. Gerçekte ise hangi noktada olursa olsun, alanin hep aynı aminoasit. Dolayısıyla etkileşimlerde nerede alanin varsa o noktalara aynı aminoasidin özellikleri damgasını vuruyor; farklı aminoasitlerin kimyasal özellikleri de birbirinden farklı oluyor.

NK modeli afinite sahalarının yapısına ilişkin teorik yaklaşımlardan yalnızca biri. Shenkin, Yarmush ve arkadaşları (1987) gerçek moleküler dinamikleri temel alan bir modeli kullandıkları ayrıntılı simülasyonlarda antikorların hiper değişken döngüsel yapılarını tahmin etmeye çalıştılar. Örneğin *NK* modelindeki protein yapılarını gerçek moleküler dinamikleri temel alan modellerle ilişkilendirmek amacıyla, iki modelde gerçek antikor moleküllerine ilişkin birbirine benzer istatistiksel özelliklere işaret eden kestirimler elde etmenin mümkün olup olmadığını araştırmak ilginç olabilir. Bu durumda her iki modelin de olgunlaşma sürecinde her bir uyarlanımsal adımda benzer sayıda uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyant sayısı öngörmesi gerekecektir. Sonunda gerçek antikor moleküllerinin afinite sahalarının gözlemlenen özelliklerini öngörmek mümkün olabilir.

Bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecinde afinite sahalarının yapısı üzerinde durduktan sonra, bunun bağışıklık sisteminin gizemlerinden yalnızca biri olduğunu belirtmem gerekiyor. Bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecini anlayabilmek için bile, B hücresi yüzeyindeki antikor moleküllerinin afinitesi ile afinite artışının sağlayabileceği seçilim avantajı arasındaki ilişkiyi anlamak gerekiyor. Klonal seçilim avantajındaki artışa tahminen hücre bölünmesi süresinin hızlanmasının aracılık ettiği ve hücre bölünmesi için minimum bir süre

gerekeceği göz önüne alındığında, afinite arttıkça seçilim avantajının doyum noktasına ulaşmasını bekleyebiliriz. Kaldı ki, daha önce söylediğim gibi, uyarlanımsal olgunlaşmayı idealize ederek olgun biçimin lokal bir optimum afinite düzeyi olduğunu varsaydım; oysa üçüncü bölümdeki analizlerimizde açıkça görüldüğü gibi, klonal genişleme sürecindeki antikor popülasyonun afinite sahasındaki akışı, somatik mutasyonların ve klonal seçilimin etkisi altında karmaşık yönlere doğru çekiliyor. Son olarak da, B hücreleriyle bağışıklık sisteminin kalan bölümü arasındaki etkileşimleri görmezden geldiğimi belirtmek isterim.

Protein Uyumluluk Sahaları ile Katlanan Sahalar Birbiriyle İlişkili mi? Göründüğü kadarıyla uyumluluk sahaları çok engebeli ve özelliklerini *NK* modeline benzer bir yöntemle saptamak mümkün olabilir. İkinci bölümde bu modelle spin camları arasında açık bir ilişki olduğunu belirtmiştik. Spin camı modelleri günümüzde proteinin bir başka moleküle değil kendine bağlandığı karmaşık bir süreç olan protein katlanması açısından yararlı bir model olarak kullanılıyor (Richardson 1981; Debrunner ve Frauenfelder 1982; Karplus ve Cuschick 1983; Ansari, Berendzen vd. 1985; Stein 1985; Bryngelson ve Wolynes 1987; Bryngelson 1988). Spin camı modelleri protein katlanmalarına yol gösteren potansiyel yüzeyin çok sayıda lokal minimum noktayı kapsayan çok karmaşık bir ortam olabileceği fikrini vurguluyor; *NK* modelinin protein katlanmasına uygulamaya çalışıldığı ilk denemelerde de durum buydu (Kauffman ve Stein 1989). Nitekim protein katlanmasını anlamaya çalışırken karşılaşılan derin sorunu ifade etmenin bir yolu da, potansiyel yüzeyin nasıl yapılandığını, proteinlerin güvenilir bir tarzda katlanmasına ya da potansiyel yüzeyde karşılaşılması beklenen çok sayıda yanlış lokal minimuma katılıp kalmaksızın aynen eskisi gibi katlarının açılmasına nasıl olanak verdiğini sormak işimize yarayabilir. Böyle tekrarlanabilir bir katlanma nasıl başarılıyorsa başarılsın, katlanmış proteinlerin düşük enerjili komşu minimumlar arasındaki geçişler yoluyla "soluk aldığı" varsayılıyor. Clothia ve Lesk (1987) ile Karplus, Brunger ve arkadaşları (1987) evrimsel açıdan birbiriyle ilişkili protein ailelerinin, tıpkı tek bir proteinin nefes alırken geçirdiği türden şekil bozuklukları geçirdiklerini belirtiyorlar. Bu da proteinlerde molekül–içi kuvvetlerin yön verdiği, kolayca gerçekleşebilen şekil bozuklukları ile protein evriminde karşılaşılan deformasyonların biçim ve işlevleri arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürüyor. Bu da, proteinlerin liganda bağlanma ve reaksiyonları katalize etme işlevlerinin şekil ve etki gücü açısından esas olarak benzer özelliklere sahip olmalarıyla sonucunda gerçekleşmesi demek. Peki protein katlanmasının altında yatan potansiyel yüzeyin istatistiksel karakteri protein evrimi sürecinde uyumluluk sahalarının istatistiksel karakteriyle yakından ilişkili olabilir mi? Eğer öyleyse, spin camı modelleri, *NK* modeli ya da bunlara benzer daha gelişmiş modeller her ikisinin de büyük ölçüde istatistiksel nitelikteki özelliklerini açıklığa kavuşturabilecek demektir.

YENİ KATALİTİK İŞLEVLERİN EVRİMİ

Bu bölümde yeni katalitik işlevlerin evriminin tekrar tekrar gerçekleştiğine ilişkin kanıtları tartışacağız. Yeniliğin temelini oluşturan böyle bir evrim başlangıçtaki katalitik eylemin iyileşmesi doğrultusunda bir gelişmeyle sınırlı kalmıyor, yeni bir amaca doğru yönünü yeni bir doğrultuya döndürmek anlamına geliyor. Birazdan göreceğimiz gibi, bu da bizim uyumluluk sahası fikrimizi genişletmemizi gerektiriyor.

Seçilimin "yeni" reaksiyonlar katalize eden enzimlere ulaşma kapasitesinin temelinde enzimlerin birden çok aktivite gerçekleştirmesi yatıyor; herhangi bir enzim belli bir reaksiyonu maksimum hızda gerçekleştirirken, bunun yanında bu reaksiyonla ilişkili substratlar üzerinde de etkili olabiliyor ve daha yavaş hızlarda olmak üzere bunlarla ilişkili reaksiyonları da katalize edebiliyor. Çevredeki reaksiyonlarla ilgili katalitik aktivitelerin artması yönündeki bu seçilim etkisi iki kritik değişikliğe yol açabilir. Birincisi, önce çevrede yer alan bir reaksiyonla ilgili katalitik aktiviteyi artırmayı başarabilir. İkincisi, bunu yaparken değişen enzim, çevrede yer alan ve ilk baştaki enzimin hiç katalize etmediği yeni bazı reaksiyonları da katalize edebilmeye başlar. Böylece ilk enzimden hareket eden yeni bir katalitik işlev seçilmiş olur.

Evrim sürecinde proteinlerde bu türden *farklılaşmaların* (Dickerson 1977) gerçekleştiği artık iyi biliniyor ve geçtiğimiz dönemde de bu alan heyecan verici bazı deneysel çalışmalara konu oldu. 1953'te du Vigneaud grubunun üzerinde çalıştığı ilk örnekler, peptid hormonlar olan vazotosin, oksitosin, sığır vazopressini ve domuz vazopressiniydi. Daha sonra protein evrimine ilişkin çok sayıda çalışma gerçekleştirildi (örneğin, Neurath 1984; Carrell, Pemberton ve Boswell 1987). Nitekim, filogenetik ağaç inşasında dizi ve işlev karşılaştırmalarına sık sık başvuruluyor (Schulz ve Schirmer 1979). Dizileri benzer ama işlevleri farklı ünlü iki protein de laktalbumin ve lizozom. Birbiriyle ilişkili ama işlevleri farklılaşmış, belki en iyi bilinen protein ailesi de tripsin benzeri serin proteazlar. Tripsin ayrım gözetmeksizin bütün lizil ve arginil bağlarını kırıyor. Tripsinin bazı akrabaları da böyle yapıyor ama eylemleri daha özgül ve belli bir proteindeki bir ya da birkaç peptid bağını kırabiliyorlar (Schulz ve Schirmer 1979). Daha da şaşırtıcı bir grup da immünglobulinler, transplantasyon antijenleri ve süperoksit dismutaz. İlk ikisi arasındaki ilişki dizi benzerliğine (homoloji) ve zincir katlanması benzerliğine dayanıyor; dismutazın da bu gruba dahil edilmesinin temelindeyse tek başına zincir katlanması benzerliği yatıyor.

Protein farklılaşmasına sık sık şu süreçler eşlik ediyor: (1) gen duplikasyonu ya da multiplikasyonu sonucunda ikilenen biçimin ilk baştaki görevinden uzaklaşması (Rigby, Burleigh ve Hartley 1974; Markert, Shaklee ve Whitt 1975); (2) genom üzerindeki farklı protein bölgelerinin bu yeniden düzenlemelerle birbiriyle kaynaşarak farklı katalitik ya da ligand bağlayıcı görevlere evrilmesi (Yourno, Kohno ve Roth 1970). Bununla birlikte, protein farklılaşmasının en

basit biçimi tek bir proteinin farklı bir katalitik göreve evrilmesi. Protein evrimine ilişkin kanıtlar dizi ve katlanma benzerliklerinin temel alındığı evrim kayıtlarından elde edilmiyor, kendisi açısından daha önce toksik olan ortamlarda sağ kalabilen —hatta bunların varlıklarını sürdürebilmeleri için zorunlu hale gelen– toprak organizmaları ve tekrar tekrar gelişen antibiyotik direnci verileri de bunu ortaya koyuyor (Clarke 1976). Protein farklılaşması analizlerinde başvurulan doğrudan deneyler arasında bir asetamidaz enziminin fenilasetamidaza (Betz, Brown vd. 1974), bir ribitol dehidrojenaz enziminin ksilitol dehidrojenaza evrilmesi (Rigby, Burleigh ve Hartley 1974; Hartley, Altosaar vd. 1976) ve betagalaktozidaz aktiviteleri (Hall 1976, 1978; Hall ve Zuzel 1980) sayılabilir.

Birbirine Komşu Katalitik Görevler Uyumluluk Sahasının Deforme Olmasına Yol Açıyor ve Katalitik Bir Görev Uzayını Akla Getiriyor

Proteinlerin yeni bir katalitik işlev için farklılaşması uyumluluk sahası kavramımızı genişletmemizi gerektiriyor. Uyumluluk sahası, tek bir özgül reaksiyonu gerçekleştirme kapasitesinin protein uzayındaki dağılımını ifade eden bir kavram. Protein farklılaşması da proteinlerin yeni ama "komşu" reaksiyonları gerçekleştirmek üzere evrilmesi demek. Protein uzayı çerçevesinde ölçülen bir işlev ya da görev değişikliği uyumluluk sahasını değiştirecektir. Dolayısıyla, uyumluluk sahalarının yalnızca mevcut yapısını ya da hiç değilse istatistiksel yapısını açıklamakla yetinmeyen, aynı zamanda belli bir görev değişikliğinin sahada ne gibi bir *deformasyona* yol açtığını anlamamıza yardım eden bir teoriye ihtiyacımız var.

Böyle bir teorinin çok uzağında olduğumuz oldukça açık. Bu bölümde, proteinlerde yeni katalitik işlevlerin evrildiği deneysel çalışmaları tartışacağım. Bu çalışmaların en ilginç özelliklerinden biri, bazı yeni reaksiyonlara ilişkin görevlerin iki diğer görev "arasında" yer aldığını düşündüren ipuçları elde edilmiş olması. Kanıtlar gayet basit: iki "dış" görevden biri yerine diğerinin seçilmesi "ortadaki" görevin katalitik aktivitesini artırıyor.

Beta–Galaktosidaz Aktivitesinin Deneysel Yeniden Evrimi

Beta–galaktosidaz işlevinin deneysel evrimi ilginç protein farklılaşması örneklerinden biri. DNA'sından laktoz operonu silinmiş *Escherichia coli* bakterisinde EBG (evrilmiş beta–galaktosidaz) adı verilen ikinci bir gen var; bu genin yaban tipteki işlevi bilinmiyor ama beta–galaktosidaz aktivitesine evrilebilen bir proteini kodladığı defalarca gösterildi (Hall 1976, 1978; Hall ve Zuzel 1980). Yaban tipte proteinin laktoz analoğu sentetik bir substrat olan ONPG üzerinde etkisi var, ama laktoz üzerindeki etkisi çok hafif.

Laktozun parçalanmasını katalize etme kapasitesi gelişmesine fırsat veren mutasyonlar iki sınıfa ayrılıyor. Birinci sınıftaki suşlar laktoz ortamında hız-

la çoğalıyorlar ama disakkarid laktuloz ortamında bunu yapamıyorlar. İkinci sınıftaki suşlar laktoz ortamında yavaş çoğalırken, laktuloz ortamında biraz daha hızlı çoğalıyorlar ve etki yelpazeleri birinci sınıftakilerden daha geniş; bu grup laktoz, laktuloz, ONPG ve bir başka substrat olan ONPF üzerinde etkili olabiliyor. Her iki sınıf da EBG geni üzerinde bu gruplara özgü birer noktada gerçekleşen tek mutasyonlarla ortaya çıkıyor; iki nokta arasında yaklaşık 1000 bazlık bir mesafe var.

Laktoz ya da laktuloz katalizi doğrultusundaki seçilim, laktoz ve laktulozun kullanılabilmesini sağlamak yanında, bir başka aktivite artışıyla da bağlantılı, bu da akraba bir metabolit olan galaktoz–arabinozidi ayrıştırma kapasitesi. Yaban tipte EBG geni galaktoz–arabinozid molekülünün tek başına karbon kaynağı olarak kullanılmasına izin vermiyor, buna karşılık iki ayrı noktadaki mutasyonlar aracılığıyla laktoz kullanımı için seçilen 1. ve 2. sınıf mutantlar bu yeni şeker kaynağının da minimal ölçüde kullanılabilmesini sağlıyor. Öte yandan, seçilimle yaban tipte EBG'nin doğrudan galaktoz–arabinozid ortamında çoğalmasını sağlamaya yönelik çalışmaların hepsi başarısız oldu. Bu da, bakterilerin galaktoz–arabinozid ortamında çoğalmak için, önce laktoz ya da laktuloz ortamında çoğalmak üzere seçilmeleri gerektiği anlamına geliyor. Bu bakteriler daha sonra bir seçilim aşaması daha geçirerek periferik bir kapasite olarak galaktoz–arabinozidi ayrıştırma kapasitesine ulaşıyor olabilirler.

Laktozu kullanma kapasitesini daha da geliştirmek için birinci ya da ikinci suş sınıflarıyla yürütülen seçilim çalışmalarında tekrar tekrar EBG genindeki her iki noktada hem birinci hem de ikinci sınıf mutasyonları kapsayan bir gen içi (*intracistronic*) çift mutant oluştuğu görüldü. Bu çift mutantların galaktoz–arabinozid ortamında çoğalma kapasitesi her iki tek mutanttan daha fazlaydı.

Bir başka mutant sınıfı daha bulundu; bu laktobiyonat kullanma kapasitesi olan bir mutanttı. Kanıtlar güçlü bir şekilde bu durumda bu değişmiş biçime ulaşmayı başarmak için üç nokta mutasyonu gerektiğini ve *evrim yolunun* tek adımda ulaşılan ve her biri özgül bir karbon kaynağı için seçilen tek mutantlardan geçtiğini düşündürüyor. Somutlarsak, bu mutant sınıfı gelişim süreci ya fenilgalaktosid ya da laktoz seçilimiyle işe başlıyor, bunu hemen laktuloz seçilimi, ardından da laktobiyonat seçilimi izliyor. Her geçiş bir sonraki geçisin yolunu açıyor.

Bu çalışmaların birkaç özelliği büyük önem taşıyor:

1. Tek mutant varyantların hepsinin ya da neredeyse hepsinin örneklendiğini hesaplayabiliyoruz. *E. coli* bakterisindeki tipik genlerde nükleotid başına mutasyon hızının kuşak başına 10^{-10} dolaylarında seyrettiği tahmin ediliyor. EBG büyük bir gen (neredeyse 1000 aminoasit uzunluğunda), bu nedenle de bu gen üzerindeki kuşak başına mutasyon hızının 10^{-7} dolaylarında olacağı düşünülüyor. Deney ekimlerinde genellikle 10^{9} hücre inceleniyordu ve her çalışmada yaklaşık 100 varyant oluşması

bekleniyordu. Genin DNA düzeyinde 10 bin, protein düzeyinde de 20 bin dolaylarında tek mutant komşusu olabiliyor ve bunların bir bölümü iki baz değişikliği gerektiriyor (Hall 1976, 1978; Hall ve Zuzel 1980). Tek mutant varyantların çoğu 100 kadar çalışmada araştırıldı. Dolayısıyla tek mutant yelpazesi doymuş durumda.

2. Bu sonuçların çarpıcı bir özelliği *her bir işlevin gelişmesinde az sayıda mutantın rol almış olması*. Sanki her bir enzim işlevi bir ya da iki mutasyondan sonra donma noktasına ulaşıyor. Bunun sonucunda da laktoz kullanımında artış doğrultusundaki seçilim tek bir adımda ya birinci sınıftan ya da ikinci sınıftan bir mutanta yol açıyor. Her biri özgül bir noktada ortaya çıkıyor. Ayrışma sabiti K_m ve her bir enzimde katalize edilen reaksiyonun maksimum hızı (V_{max}) heterojen olduğu için, birinci ve ikinci sınıf gruplarında birden çok (üç ya da dörde kadar) varyant elde edilmiş olabilir, ama bu kesin bir sonuç değil. Birinci sınıf mutant noktasında seçilimin devam etmesi durumunda daha ileri adımların atılabileceğini destekleyen herhangi bir kanıt yok; laktoz kullanımında gelişme sağlayan ikinci mutasyonun ikinci sınıfa ait noktada gerçekleştiği görülüyor. Dolayısıyla, bu koşullarda, laktoz kullanımında EBG genindeki mutasyonlara bağlı gelişme kapasitesinin iki mutantla doyuma ulaştığını söyleyebiliriz.

   Bu gözlemlerde her bir katalitik aktivitede marjinal bir artış sağlayabilecek mutasyon sayısının küçümsenmiş olabileceğini belirtmekte yarar var; seçilim koşulları ana hatlarıyla belirlenmişti ve gelişmiş bir varyantın elde edilmesi için aktivitenin hayli (iki kat kadar) artması gerekmiş olabilir. Bu noktayı göz önünde tutarak, çevresel katalitik görevlerin her birinde ilk biçimden daha gelişmiş komşu sayısının oldukça az olduğunu ve söz konusu işleve ait bir lokal maksimuma ulaşmak için az sayıda adımın yeterli olduğunu söyleyebiliriz. Bu tahminler gerçeğin altında olsa bile, bunlar evrim sürecinde hayli gelişmiş güncel proteinler için komşu katalitik görevlerle ilgili seçilimin çok az adımdan sonra bir lokal maksimuma ulaştığını düşündüren güçlü veriler. Buna karşılık, göründüğü kadarıyla bağışıklık sisteminin olgunlaşmasında ilk başta seçilen taslak niteliğindeki standart V segment ile daha sonra seçilen afinite düzeyi en yüksek varyant arasında çok sayıda (çoğu zaman altı ile sekiz) mutasyon var.

3. Bazı reaksiyonlar diğer reaksiyonların "arasında" gerçekleşiyor. Deneysel EBG evriminin dikkat çekici bir başka özelliği de bir katalitik işlevin seçilmesiyle diğer görevlerle ilgili katalitik aktivitelerdeki artış/azalış arasındaki karmaşık etkileşim. Seçilimle birinci ve ikinci sınıf *laktoz* kullanan suşlardan üçüncü ya da dördüncü *laktuloz* kullanan suşlara geçişlerin hepsinde kendiliğinden galaktoz–arabinozid aktivitesinde artış gözlemleniyor; suşların çoğunda laktoz kullanma kapasitesinin azal-

dığı görülüyor. Öte yandan, üçüncü sınıftaki suşlardan laktozu yeterince kullanamamasına karşın laktulozu iyi kullanan bir suşun seçilmesiyle laktoz kullanım kapasitesi geliştiğinde, eşzamanlı olarak laktuloz aktivitesinin azaldığı, galaktoz–arabinozid aktivitesinin ise *artığı* gözlemleniyor. Bu verilerin bütünü ele alındığında, yalnızca bir işlevdeki artışın çoğu zaman diğer bazı işlevlerde bununla bağıntılı artış ya da azalmalara yol açtığı izlenimi edinilmiyor, aynı zamanda üç işlev söz konusu olduğunda sanki "arada yer alma" kavramı da anlam kazanmaya başlıyor. Galaktoz–arabinozid kullanımı adeta laktoz ile laktuloz kullanımı arasında yer alıyor. Bu dış işlevlerden herhangi *birinden* diğeri lehine bir seçilim gerçekleşmesi galaktoz–arabinozid kullanımını artırıyor.

Katalitik Görev Uzayının Ölçümü ve Kapsamı

Bu bölümde, katalitik görevlerde arada yer alma kavramının bir katalitik görev uzayı olarak formüle edilip edilemeyeceğini araştıracağım. Böyle bir soyutlamanın önemli sonuçları olabilir:

1. Yakınlardaki katalitik görevler düşüncesine açık olduğu için, katalitik görev uzayı kavramı arklılaşan enzim aktivitelerinin evrimi konusunda geliştirilecek fikirlere bir çerçeve oluşturuyor.
2. Katalitik görev uzayı kavramı farklı reaksiyonların aynı katalitik görevi temsil edebileceğini düşündürüyor.
3. Görev uzayında her enzim benzeri bir görevler yumağını kapsadığı için, sonlu sayıda enzimin mümkün olan bütün reaksiyonları katalize edebileceği düşünülebilir. Gerekli kaba enzim sayısını hesaplamak için, katalitik görev uzayındaki aktiviteleri açısından birbirinden farklılaşmış katalitik görev sayısına ilişkin ölçütler geliştireceğim. Bu sayının 10^6 ile 10^8 arasında olabileceği ortaya çıkıyor. Bu da evrensel bir enzim takımı için yaklaşık 1 milyon ile 100 milyon enzimin yeterli olabileceğini gösteriyor.

Geçtiğimiz dönemde *bir reaksiyonun geçici haline bağlanabilen antikor moleküllerinin* aynı zamanda *o reaksiyonu katalize edebildiğini* gösteren deneyler, katalitik görev uzayı hipotezini destekleyen veriler sağladı. Dolayısıyla geçici olarak katalitik görevi bir reaksiyonun geçici haline bağlanma olarak düşünebiliriz.

Katalitik görev uzayını ele alırken, önce bağışıklık sistemi ve Perelson ve Oster (1979) tarafından önerilen *biçim uzayı* kavramı üzerinde durmak yararlı olabilir. (Ayrıca bkz. Perelson 1988; Segel ve Perelson 1988.) Yukarıda belirtildiği gibi, bağışıklık sistemi kombinatoryal çeşitlilik nedeniyle yaklaşık 10^8 antikor varyantını destekliyor. Antijene bağlanma noktasıyla böyle her bir antikor molekülünü, tamamlayıcı bir antijenik epitop biçimine bağlanma kapasitesi

taşıyan özgül bir "biçim" olarak düşünelim. Kilit ve anahtar imgesi bize yardımcı olabilir.

Bir antijenik epitopun bilinen özellikleri boyu, eni ve derinliği 1 ile 5 nanometre arasında olan uzaysal boyutu ile birlikte elektrik yükü ve dipol momenti gibi bazı kimyasal özellikleri olabilir. Daha sonra da bu özelliklerden her birine denk düşen birer ekseni olan genel bir "biçim uzayı" düşünün. Bir epitoptaki fiziksel uzunluklar sıfırla birkaç nanometre arasında değiştiği ve diğer bazı fiziksel nicelikler de belli bir minimum ve maksimum değerle sınırlandığı için, biçim uzayının kendisi de sınırlıdır. Bu durumda herhangi bir epitop biçimi bu biçim uzayında tek bir nokta olarak temsil edilebilir ve biçimleri birbirine benzeyen epitoplar biçim uzayında komşu epitoplardan oluşan kümeler oluşturabilirler. Aynı şekilde, belli bir antikorla birleşme noktası biçim uzayında özgül bir noktadır. Bu durumda herhangi bir antikor molekülü kendisine uyan tamamlayıcı biçimdeki bir epitopla bağlanacaktır. Ayrıca, özgüllük sonsuz bir özellik olmadığı için, herhangi bir antikor molekülü biçimleri yeterince birbirine benzeyen bir epitop yumağına bağlanabilecektir.

Perelson ve Oster (1979) bu tabloya dayanarak şu soruyu sordular: Bir biçim uzayının bütününün kapsanması için kaç antikor molekülü gerekir? Yani, mümkün olan epitop biçimlerinin hemen hepsinin en az bir antikor molekülüyle eşleştiğinden emin olmak için kaç antikor molekülüne ihtiyaç vardır? Araştırmacılar bu problemi çözmeye çalışırken her bir antikor molekülünde biçimi rastgele atanan, dolayısıyla da tamamlayıcı biçimdeki epitop yumaklarından bazılarını tanıyabilecek bir bağlantı noktası olduğunu hayal ediyorlar. Bu epitop yumaklarının her birinin konumunun da hipotez gereği rastgele olduğu öngörülüyor. Bu durumda, bir biçim uzayının bütününün kapsanması için kaç antikor molekülü gerektiği sorusu, ortalama hacimleri belli yumaklardan rastgele kaç adedi yerleştirilirse hacmin neredeyse bütününün en az bir yumakla dolması güvence altına alınabilir sorusuna dönüşüyor.

Poisson işlemiyle sabit sayıda yumak rastgele yerleştirilerek kapsanacak biçim uzayı yüzdesinde yegâne belirleyici unsur her bir yumağın hacminin toplam hacme oranıdır. Bu durumda Perelson ve Oster en basit bağışıklık sistemlerinde antikor çeşitliliğinin yaklaşık 10^4 dolaylarında olacağını hesaplıyorlar ve minimal düzeyde etkili olması için böyle bir sistemin uzayın ölçülebilir bir bölümünü kapsaması gerektiğini ileri sürüyorlar. Elverişli bir eşik olarak da $1/e = 0{,}37$ değerini öneriyorlar. Bunun sonucunda 10^4 sayıda rastgele yumağın hacmin en az 0,37'sini kapsayacağını hesaplıyorlar. Bu eşik değer de ortalama yumak hacmini hesaplamalarına olanak veriyor ve biçim uzayına çok sayıda yumak rastgele fırlatıldığında çeşitli örtüşmeler gerçekleşmesini mümkün kılıyor. Bu da 10^8 antikor molekülü bulunan bir bağışıklık sisteminin uzayın bütününü gayet güzel kapsayabileceği anlamına geliyor. Bu durumda herhangi bir antijen biçiminin kendisini bağlayabilecek en az bir antikor molekülüyle karşılaşabileceğini görüyoruz.

Bu yaratıcı yaklaşımın da ötesinde, Perelson ve Oster savundukları diğer bazı görüşler temelinde *biçim uzayındaki özellik ya da boyut sayısının küçük* olması gerektiğini hesapladılar. Bu gayet sade bir düşünce. Her bir antikor molekülü belli sayıda biçim yumağını tanıdığı için, belli sayıda antikor molekülü biçim uzayının bütününü kapsayabilecektir. Bu da biçim uzayının ölçülebilmesine ve bütünün kapsanmasına belli sayıda yumağın yeterli olması anlamına geliyor. Her bir yumağın büyüklüğü bir antikor tarafından tolere edilebilecek antijenik biçim yelpazesinin genişliğini temsil ediyor. Başka türlü ifade edersek, yumak büyüklüğü özgüllüğün belirsiz bir özellik olduğunu yansıtıyor. Böyle bir yumağın her boyutta yayılım aralığının, gerçekleşmesi mümkün olan yayılım yelpazesinin 0,5'ine eşit olduğunu varsayalım. Bu durumda her boyutta birbiriyle örtüşmeyen ortalama iki yumak yan yana yerleştirilebilir. Bu varsayım temelinde biçim uzayında kaç boyut olması gerektiğini hesaplayabiliriz. Bağışıklık sisteminin biçim uzayının bütününü kapsaması için 10^8 antikor gerekiyorsa ve birbiriyle örtüşmeyen ikişer yumağın her biri L sayıda boyutu işgal ediyorsa, L değerinin biçim uzayındaki boyut sayısını temsil ettiği formülle $2L = 10^8$ ve $L = 26$ değerlerine ulaşırız.

Ama her bir boyutta gerçekleşmesi mümkün olan yayılım aralığının yalnızca 0,1 olduğunu varsayalım. Bu durumda her bir boyuta birbirine komşu on yumak yerleştirilebilecektir; bu durumda da $10^L = 10^8$ ve $L = 8$ olacaktır. Bir antikor tarafından her bir boyutta tolere edilebilecek belirsizlik düzeyi 0,05'se, $20^L = 10^8$, L değeri de yaklaşık 6 olacaktır.

Bu güçlü bir muhakeme, çünkü uzaysal ya da diğer "biçim" özelliklerinin her biri açısından biçimsel belirsizliğin 0,05 ile 0,1 dolaylarında olması pekâlâ mümkün görünüyor. Bu da yalnızca altı ile sekiz kadar uzaysal ve kimyasal özelliğin önemli olduğu anlamına geliyor! Biçim uzayı kavramı olmaksızın bu türden basit önermelere dayanarak böylesine genel bir sonuca varmak hiç de kolay olmazdı.

Perelson ve Oster'in görüşlerinin daha net bir ifadesi de şu olabilir: Uzayda üç boyut ve henüz bilinmeyen birçok kimyasal ve fiziksel özellik de dahil olmak üzere "biçime" yapılabilecek çok sayıda farklı katkının izdüşümü, yaklaşık altı eksende ifadesini buluyor. "İzdüşümü" derken, bu altı eksenin her birinde antijen ve korların çok sayıda uzaysal, fiziksel ve kimyasal özelliğinin bir araya gelişini kastediyorum. Bu da, biçim uzayının ayırt edici niteliklerini belirlemek için bu uzaysal ve kimyasal özelliklerin alt ile sekiz özelliği kapsayan bağımsız bir kümeye izdüşümünün temel alınabileceğini ortaya koyuyor.

Farklı Moleküller Aynı Lokal Biçime Sahip Olabilir

Biçim uzayı kavramının en belirleyici özelliklerinden biri çok farklı moleküllerin esas olarak birbirinin aynı epitopları içerebilmesi. Yani, *biçim uzayındaki tek bir nokta* hepsinin *lokal biçimi* özünde *aynı olan, önceden belirleyemeye-*

ceğimiz sayıda farklı birçok moleküle denk düşebilir. Bu fikir *benzer moleküllerin benzer şekilleri* olduğuna ilişkin alışılmış yaklaşımdan oldukça farklı. Bu yaklaşım biçim uzayındaki yumaklar kavramında ifadesini buluyor. Buna karşılık yeni kavramda birbirlerinden hayli farklı moleküllerin bir epitopun belli bir ölçeği çerçevesinde biçimde birbirinin aynı olabileceği fikri temel alınıyor.

Bu fikir bağışıklık sisteminde *içsel görüntüler* kavramıyla tanınıyor (Jerne 1974, 1984; Sege ve Peterson 1983; Greene ve Nisonoff 1984; Gaulton ve Greene 1986; Greenspan ve Roux 1988). Bir antijenle karşılaşan organizma söz konusu antijenin determinantlarına uyan, onların biçimsel tamamlayıcısı niteliğinde bir dizi antikor molekülünü salarak bir bağışıklık yanıtı başlatır. Ama bu *birinci sıra* antikor moleküllerinin kendilerinde de antijenik özellik taşıyan determinant V bölgeleri oluyor ve bunlar ikinci sıra antikor üretimini başlatıyorlar. Bunun ardından da ikinci sıra antikorlar, ikinci sıranın benzer özelliklerine (idyotiplerine) karşı üçüncü sıra antikorları uyarıyorlar. Ama birinci sıra antikorlar *dışsal antijenin biçimsel tamamlayıcısıyken*, ikinci sıra antikorlar birinci sıra antikorların *biçimsel tamamlayıcısı* oluyor. Bu durumda ikinci sıra antikorlarda dışsal antikorun biçimsel özelliklerinin bir bölümünü *taklit eden* bazı moleküller bulunabiliyor. Biçim, biçimsel tamamlayıcılar, biçim. Birinci sıra antikoru kilit olarak düşünün; eğer aynı kilide iki anahtar, hem antijen hem de ikinci sıradan bir antikor uyuyorsa, bu iki anahtar arasında biçimsel benzerlik olması gerekir. Bu türden ikinci sıra antikorlar *dışsal antijenlerin içsel görüntüsü* olacaktır.

Nitekim gerçekten de bu türden içsel görüntüler var. Ve daha sonra göreceğimiz gibi, bunların varlığı birkaç açıdan çok önemli. Antikor bölgesinin bir *aminoasit dizi* olmasına karşın antijenik determinant bir *karbonhidrat* olsa bile, ikinci sıra antikorun dışsal antijenik determinant biçimini taklit edebildiği biliniyor (Sacks, Kirchhoff vd. 1985). Bu da çok farklı moleküllerin molekülün lokal bölümünde "aynı" biçime sahip olabileceğini gösteriyor. Bunun bağışıklık sisteminin dışında da çok sayıda örneği var. Afyon türevleri kimyasal açıdan kendilerinden çok farklı peptid yapıdaki endorfinleri taklit ederek ve aynı reseptörlere bağlanarak etkili oluyorlar.

Biçim Uzayından Katalitik Görev Uzayına

Biçim uzayındaki her bir nokta bir antijen biçimini temsil ediyor. Bu kavram beraberinde buna denk düşen görev fikrini de akla getiriyor. Burada görev bazı antikorların tamamlayıcı biçime sahip olarak *antijeni bağlayabilmeleri*. Bu durumda biçim uzayı bir bağlanma görevleri uzayı oluyor.

Kimyasal açıdan birbirine benzeyen reaksiyonlar fikrine alışığız. Nitekim biyokimya esas olarak reaksiyonlara katılan işlevsel grupların ve kullanılan reaksiyon mekanizmalarının hangileri olduğuna bakılarak yapılan reaksiyon sınıflandırmalarıyla oluşturulan benzerlik gruplarını temel alır. Her enzim bir

katalitik görev yapar. Birbirine yakın reaksiyonlar birbirine yakın görevlerdir. Bu durumda katalitik görev uzayı, her bir noktanın farklı bir katalitik görevi temsil ettiği, uzaydaki komşuların da birbirine komşu katalitik görevleri temsil ettiği bir uzay oluyor. Nasıl ki biçimi hangi uzaysal, kimyasal ve fiziksel özelliklerin belirlediğini bilmediğimiz halde biçim uzayı kavramından büyük ölçüde yararlanabiliyorsak, aynı şekilde bir görevi oluşturan kimyasal ve fiziksel özellikleri ayrıntılı olarak bilmediğimiz halde pekâlâ katalitik görev uzayı kavramından da yararlanabiliriz. Bununla birlikte, somutlarsak kabaca *katalitik görevin bir reaksiyondaki geçici hale yüksek afiniteyle bağlanma* olduğunu söyleyebiliriz.

Geçici hal teorisine göre (Lienhrd 1973), kataliz bir reaksiyonun geçici haline yüksek afiniteyle bağlanma kapasitesine sahip bir enzimin varlığı sayesinde gerçekleşiyor. Enzim bu ara hallerde yüksek bir enerjiyle bağlanma potansiyeline sahip olması sayesinde, substrattaki bir bağı ya da bağları deforme ediyor ve böylece ürünle sonlanacak reaksiyon için gerekli aktivasyon enerjisini düşürüyor. Aktivasyon enerjisinin böyle düşürülmesi reaksiyonun hızını artıran kataliz sürecinin gerçekleşmesini sağlıyor.

Katalitik görevi bir geçici hale yüksek afiniteyle bağlanmaya indirgemek süreci aşırı basitleştirmek olacaktır (Fersht 1974, 1985; Fierke, Kuchta vd. 1987). Nitekim, Jencks'in (1987) dile getirdiği gibi, enzimlerin geçici hali stabilize ederek reaksiyonları katalize ettiğini söylemek bir hipotez değildir; bu zaten "kataliz" ve "geçici hal" tanımlarının doğurduğu bir gereksinim. Buna karşılık, tek başına geçici halin stabilizasyonu kataliz için zorunlu olsa da, yeterli değil; çünkü, kritik önem taşıyan nokta enzim–substrat kompleksi ve enzim–ürün kompleksiyle geçici hal arasındaki enerji engelleri meselesi. Kataliz için gerekli ve yeterli önkoşul, enzimin bu enerji engellerinin düzeyini düşürmesi. Bu da genellikle enzimin bir yandan geçici hale onu stabilize etmeye yetecek afiniteyle bağlanırken, bir yandan da enzim–substrat (ES) ve enzim–ürün (EP, enzyme-product) komplekslerinin enerjisini artırması yoluyla gerçekleşiyor. ES ve EP komplekslerinin serbest enerjisindeki artış fiziksel zorlanmalara, enzimle substrat arasındaki suyun alınmasına (desolvasyon) ya da diğer mekanizmalara bağlı olabilir ve geçici halde düzelecektir. Bu durumda enzim ES ya da EP komplekslerini kararsızlaştıran ve ortamdaki geçici hal miktarını artıran zorlanmanın ve entropi kaybının üstesinden gelmede bu komplekslerin özgül bağlanma enerjilerini kullanıyor (Jencks 1987).

Albery ve Knowles (1976), Hermes, Blacklow ve arkadaşları (1987) ve Knowles (1987a, 1987b) katalitik evrimin mükemmelleşme sürecini tartışırken aynı konu üzerinde duruyorlar. Bu yazarlar katalizin evriminde üç aşamada evrildiğini düşünüyorlar. Birinci aşamada, katalist enzim molekülünün bir öncülü ES kompleksine, geçici hale ve EP kompleksine aynı afiniteyle bağlanarak, üçünün de enerjisini düşürüyor. İkinci aşamada, iki kompleksle karşılaştırıldığında geçici hale daha yüksek afiniteyle bağlanma gerçekleşiyor ve böyle-

ce Jenck'in kataliz için önerdiği minimum gereksinimler karşılanmış oluyor. Üçüncü aşamada, tek başına substratın, ES kompleksinin, EP kompleksinin ya da tek başına ürünün (P) minimum enerji düzeylerinde tekdüze artışlarını sağlayan ayarlamalar gerçekleşiyor ve bu sayede S ya da P'yi bağlı tutan ES ya da EP kompleksi konsantrasyonları aşırı ölçüde yükselmeksizin S'in P'ye ya da P'nin S'e dönüşümünde katalitik verim en yüksek düzeye çıkarılabiliyor.

Bunlar katalitik görevi yalnızca geçici hale yüksek afiniteyle bağlanma olarak sınırlandırmanın süreci aşırı basitleştirmek anlamına geldiğini gösteriyor. En iyimser yaklaşımda görev kavramı Albery ve Knowles'ın ikinci aşamasına uyuyor (ES ve EP komplekslerine afiniteyle karşılaştırıldığında, geçici hale yönelik afinitenin daha yüksek olması). Bununla birlikte, başlangıç için görece daha basit bir tablo bize yeterli olabilir.

O halde, eksenleri katalizle ilgili bazı biçimsel ve kimyasal özellikleri temsil eden bir katalitik görev uzayı düşünelim. Etkili bir katalizde substratla enzimin birbirine uyması belirleyici önem taşıdığı için, bu özelliklerin biçimle ilişkili olanları da kapsaması kaçınılmaz. Geçici hal teorisinin basit yorumunu ya da görece daha karmaşık yorumunu kabul ediyorsak, bu durumda ES ve EP komplekslerinin genel biçimleriyle karşılaştırıldığında geçici halin genel biçiminin katalitik görev uzayındaki belli bir noktaya denk düştüğünü söylemiş oluyoruz. Görev bir enzimin geçici hale yüksek afiniteyle, ES ve EP komplekslerinin ise daha düşük afiniteyle *bağlaması* yoluyla gerçekleşiyor.

Katalitik görev uzayı tartışmasına somut yaklaşmak için, basit bir geçici hal teorisinin geçerli olduğunu varsayacağım. Her katalitik görevi bir reaksiyonun geçici halinde var olan bir biçime bağlanma olarak ele alıyorum. Ancak böyle somut bir fikir temel alınırken, aynı ilkelerin katalitik görevin ne olduğu konusunda daha karmaşık teorilere de uygulanabileceği gözden kaçırılmamalı.

Farklı Reaksiyonlar Aynı Katalitik Görevi Temsil Edebilir

Belli bir antikorun bir şekil yumağını tanıması fikrine denk düşen bir fikir de yüksek düzeyde evrilmiş bir enzimin benzerleri kapsayan bir reaksiyon kümesini katalize etmesi. Yani, biçim uzayındaki bir yumak benzer bir biçim kümesinden oluşuyor; bir katalitik görev yumağı da benzer bir reaksiyon kümesi anlamına geliyor. Ayrıca, birden fazla molekülün biçimi "aynı" olabileceği için, *birden fazla reaksiyon* da bir bakıma "aynı" katalitik görevi *temsil ediyor*.

Yukarıda belirttiğimiz gibi, bu durumda da benzer substratların ve ürünlerin benzer reaksiyonlar anlamına geldiği söylenmiyor (bu, katalitik görev uzayındaki yumak kavramında kapsanan bir fikir); burada dile getirilmek istenen çok farklı substratların ve ürünlerin lokal olarak aynı geçici hallerde var oldukları için aşağı yukarı aynı katalitik görevi oluşturabilecekleri fikri. Eğer bu böyleyse, o zaman bu aynı enzim noktasının ve mekanizmasının homolog olmayan iki reaksiyonu katalize edebileceği anlamına geliyor. Bu mantıksal sınırda

oldukça farklı iki substratla ve reaksiyonla ilgili katalitik görevler birbirlerine o kadar benziyorlar ki, bunlardan birini katalize edebilen herhangi bir enzim ikinciyi de katalize edebiliyor.

Katalitik Görev Uzayının Bütününü Kapsayacak Enzim Sayısı Kaç Olabilir?

Katalitik görev uzayı fikriyle ve birbirinden oldukça farklı reaksiyonların "aynı" reaksiyon olabileceği düşüncesiyle aslında şu söylenmek isteniyor. Sayısını belirleyemediğimiz birbirinden farklı çok sayıda reaksiyonun her birinin katalitik görev uzayında tek bir noktayla temsil edilebileceğini varsaydık. Ve bütün reaksiyonların görev uzayında bir noktaya işaretlenebileceğini varsaydık. Ayrıca, benzer reaksiyonlar fikrini kavrayabilmek için, görev uzayında komşu noktaların komşu reaksiyonları temsil edebileceğini varsaydık. Oysa birbirinden oldukça farklı reaksiyonlar aynı noktaya işaretlenebileceği için, aslında komşu noktalar benzer reaksiyonlar olmakla kalmayacak, benzer görevleri de temsil edecektir.

Bu durumda şu soruyu sorabiliriz: Görev uzayındaki her bir görevin en az bir enzimle katalize edildiğinden emin olmak için kaç enzim olması gerekir? İleri derecede evrilmiş bir enzim, katalitik görev uzayında belli bir hacmi kapsayacaktır. Perelson ve Oster'in her bir antikor molekülünün biçim uzayının belli bir bölümünü kapsanacağını düşünerek biçim uzayının bütününün kaç moleküle kapsanacağını hesap edişleri gibi, biz de görev uzayında her enzimin bir yumağı kapsadığı fikrinden yararlanarak bu uzayın bütününü kapsamak için kaç yumak gerekeceğini hesaplamaya çalışabiliriz. Şimdi de katalitik görev uzayını kapsamak için kabaca kaç enzim gerektiğine ilişkin iki tahmin yöntemini tartışacağım. Her iki yöntemde de görünüşte birbirinden farklı iki kimyasal reaksiyonun hemen hemen aynı görevi yapma olasılığının ne olabileceği sorusu temel alınıyor. Böyle bir olasılık gerçekten varsa, birini katalize eden bir enzimin görev uzayında kapsayacağı yumak diğerini de kapsayacaktır. Buna dayanarak görev uzayını kapsayabilecek tahmini yumak sayısını hesaplayabiliriz.

Kare şeklinde bir dart tahtasının N sayıda küçük kareye bölündüğünü ve bu tahtaya rastgele m sayıda dart atıldığını varsayalım. Başlangıçta tahtaya saplanan dart sayısı artarken bütün karelerde ya 0 ya da bir dart olacaktır. Giderek bazı karelere iki dart saplanmaya başlayacaktır. Bu durumda bazı karelerde iki dart olması için fırlatılması gereken dart sayısı $\sqrt{N}$ olur. Görüldüğü gibi bazı karelerde iki dart olması için fırlatılması gereken dart sayısını hesaplamak, küçük kare sayısını (N) belirlemenin yollarından birini oluşturuyor.

Bu ölçüm yöntemini görev uzayının bütününü kapsayan enzim sayısını hesaplamakta kullanabiliriz. İyi bir evrim sürecinden geçmiş her enzim belli sayıda katalitik görev yumağını kapsayacaktır. Her bir küçük karesi bir yumağa

denk düşen katalitik görev uzayına rastgele "reaksiyon dartları" fırlattığınızı düşünün ve aynı yumağa iki reaksiyon rastlaması için kaç dart fırlatılması gerektiğini hesaplayın. Başka türlü ifade edersek, her enzim bir yumağı kapsıyor. Böyle bir enzimin bir reaksiyonu katalize etmesi, enzime bir dart saplanması anlamına geliyor. Sırf aralarındaki benzerlik temelinde aynı yumaktaki benzer ya da akraba reaksiyonları dışlarsak, substratları ve ürünleri görünüşte birbirine hiç benzemeyen reaksiyonları katalize edebilen herhangi bir enzim olur mu? İşte bunlar aynı kareye rastlayan iki darta denk düşecektir.

Gerçekten de böyle durumlar var. Örneğin, glukoz oksidaz hidrokinondan benzokinon üretimini, galaktoz oksidaz da alifatik alkollerin stereo spesifik oksidasyonunu da katalize edebiliyor (Klibanov, Berman ve Alberti 1981; Klibanov, Alberti ve Marletta 1982). [Taşıyıcıya bağlanarak] immobilize edilmiş bir sülfataz enzimi alfa ve beta naftolleri birbirinden ayırabiliyor (Cambou ve Klibanov 1984). Cambou ve Klibanov, çoğu karboksil esteraz tarafından katalize edilen transesterleşme niteliğindeki bu ve benzeri sıra dışı katalitik aktiviteleri bildiriyorlar. Ayrıca, geçtiğimiz dönemde diğer bazı araştırmacılar belli bazı enzimlerin aktif bölgelerinin yapısını göz önünde tutarak yeni substratlar üretmeyi başardılar. Bu substrat enzimin katalize ettiği reaksiyonun normal substratlarından farklı kimyasal yapıda oluyor. Bu çalışma bir enzimin birbirinden oldukça farklı substratlar üzerinde etkili olduğunu gösteriyor, ama bu yeni substrat bir kimyager tarafından kurgulandığı için elbette bu gibi farklı reaksiyonların sıklık olasılığının hesaplanabileceğine ilişkin bir kanıt oluşturmuyor.

Bu gibi olguların varlığı birbirlerinden etkin farklılıklar gösteren katalitik görevlerin sayısını kabaca hesaplama olanağı sunuyor. Araştırılmış reaksiyon sayısı 1000'in üzerinde ama tahminen 10 binin altında. Bu reaksiyonlardan hiç değilse bir bölümü aynı enzim tarafından katalize ediliyor, dolayısıyla da aynı yumakta yer alıyor. Bu durumda katalitik görev sayısı bu sayıların karesi dolaylarında, yani 1 milyon ile 100 milyon arasında olacaktır.

Bunlar çarpıcı sayılar. Katalitik görev sayısının en çok 10^8 dolaylarında olduğu tahmin ediliyor, ama bu aynı zamanda biçim uzayını kapsamak için gerekli insan antikor molekülü sayısına yakın bir değer. Tahmini hesaplamalarda birbirinden çok farklı yaklaşımlar temel alınıyor, ama bulunan sayıların birbirine yakın olması cesaret verici. Etkili bir katalizde biçin uyumunun belirleyici olacağı tahmin edilebilir; dolayısıyla iki sayının benzer büyüklükte olması pekâlâ mümkün. Bu uyum daha da cesaret verici, çünkü birazdan göreceğimiz gibi, bir reaksiyonun geçici halinin biçimsel tamamlayıcıları olan antikorlar, aynı zamanda o reaksiyonu katalize edebiliyorlar.

Aynı sonuca bağımsız bir argümanla da ulaşılıyor. On bin enzimin araştırıldığını ve her birinin birbirleriyle ilişkili olmayan maksimum 100 reaksiyonu katalize etme kapasitesinin test edildiğini varsayalım. Ayrıca, gerçekleşmesi mümkün olan her reaksiyonun görev uzayında var olan toplam x sayıdaki

yumaklardan birinde yer alması gerektiğini varsayalım. Birbirinden oldukça farklı iki reaksiyonu katalize ettiği saptanmış enzim sayısının da on ile yirmi dolaylarında olduğunu varsayalım. Bu durumda denenen 10 bin x 100 reaksiyondan on ile yirmi kadarı aynı katalitik yumağa dahil olacaktır. Bu temelde x'in değeri kolayca şöyle tahmin edilebilir: 100 x 10 bin/x = 10; $x = 10^5$. Denemelerde saptanmış birbiriyle ilişkisi olmadığı düşünülen reaksiyon sayısının 100'ün altında olduğunu varsayarsak, x'in değeri daha da düşecektir.

Bununla birlikte, ister 10^5 olsun ister 10^8, her iki tahminde de üzerinde durulması gereken ana noktalar şunlar: (1) katalitik görev uzayının bütününde, görevine şu ya da bu ölçüde uygun, özgüllük derecesi yüksek enzimleri temsil eden sonlu sayıda yumak olması gerekir ve (2) bunların sayısı 100 bin ile 100 milyon arasında olabilir.

Birkaç nedenle bu rakamlara ihtiyatla yaklaşmakta yarar var. Birincisi, ilk yöntemle hesaplanan tahminlerde katalitik görev uzayına rastgele reaksiyonların fırlatıldığı varsayılıyor. Ama görünüşte bağımsız birer dart sayılabilecek ölçüde birbirinden farklı olan reaksiyonlar aslında substratlar ve ürünler arasındaki gizli bazı benzerlikler nedeniyle organizma içinde evrilmiş olabilir. Kaldı ki incelenecek reaksiyonların rastgele seçilmediği ve bu reaksiyon sayısının kabaca tahmin edildiği de açık.

Katalitik görev uzayı kavramı olmasa vardığımız bu sonuçları dile getirmek kolay olmazdı. Görev uzayı, eşleme yoluyla önceden belirleyemeyeceğimiz sayıda farklı birçok reaksiyonu aynı noktaya işlememize fırsat verdiği gibi, katalize edilmesi mümkün olan bütün reaksiyonların bu uzayda işlenebileceği bir nokta var. Bu durumda, her enzimin belli hacimde bir yumağı kapsayabileceği, buna bağlı olarak belli sayıda enzimle görev uzayının bütününün kapsanabileceği anlaşılıyor. Katalitik görev uzayının bütününün gerektirdiği enzim sayısı için yapılan tahminler yanlış olabilir, ama göründüğü kadarıyla altta yatan fikir doğru. Tıpkı biçim uzayının bütününün kapsanması için 10^8 antikor molekülünün yeterli olabilmesi ve uygun boyutlardaki herhangi bir epitopu tanıyabilmesi gibi, 10^8 enzim de katalitik görev uzayının bütününü kapsayabilir ve moleküler açıdan uygun herhangi bir reaksiyonu katalize edebilir. Böyle bir enzim kümesiyle elimizde evrensel bir kimyasal kataliz kümesi olacaktır.

Bütünü Kapsanabilen Bir Katalitik Görev Uzayı Hipotezinin Test Edilmesi: Katalitik Antikorlar

Geçtiğimiz dönemde özgül reaksiyonları katalize edebilen antikorların keşfedilmesiyle (Pollack, Jacobs ve Schultz 1986; Tramontano, Janda ve Lerner 1986a, 1986b) katalitik görev uzayı kavramını ve belli sayıda katalist ile bütün katalitik görevlerin gerçekleştirilebileceği hipotezinin bağımsız testlerle araştırma olanağı doğdu. Nitekim, belki de insandaki antikor dağarcığıyla zaten elimizde böyle bir evrensel alet kutusu var diyebilir.

Yukarıda belirtildiği gibi, geçici hal teorisine göre enzimler geçici hal durumuna yüksek düzeyde afinite göstermeleri sayesinde reaksiyon için gerekli aktivasyon enerjisini düşürüyorlar. Enzimin deformasyona uğramış bu geçici hale yüksek afiniteyle bağlanması sayesinde bağlanma enerjisinin katalize yöneldiği düşünülüyor. Pollock, Jacobs ve Schultz (1986) ve Tramontano, Janda ve Lerner (1986a, 1986b) bu fikir temelinde *moleküller açıdan reaksiyonların geçici haline benzeyen* kararlı monoklonal antikorlar hazırladıklarını bildiriyorlar. Bu antikorların reaksiyonda katalist işlevi görmeleri bekleniyor. Nitekim bu türden birkaç katalitik antikor elde edildiği bildiriliyor ve bunlara "abzim" adı veriliyor. Bu antikorlar substrat ve Michaelis–Menten kinetiği açısından yüksek düzeyde özgüllük gösteren moleküller ve reaksiyon hızını en az 770 kat artırıyorlar (Tramontano, Janda ve Lerner 1986a, 1986b; Tramontano, Janda vd. 1987). Enzimin yapıp–yıkım hızını yalnızca geçici hal karşısındaki afinite düzeyi belirlemez, bunda substrat ve ürün salımı kapasitesini ifade eden K_m sabiti de rol oynar; dolayısıyla gerçekten verimli katalitik antikor molekülleri elde etmek için geçici hal karşısındaki afinite düzeyinin ayarlanması ve bu düzeyin substrat ya da ürün yapısına olan afinitenin çok üstünde olmasının sağlanması gerekiyor. Pollock, Jacobs ve Schultz (1986) ve Pollock ve Schultz (1987) geçici hal analoğu 4–nitrofenilfosforilkolini bağlayan bir fosforilkolin bağlayıcı antikorun, buna denk düşen kolin karbonat hidrolizini seçici olarak katalize ettiğini gösterdiler. Tramontano, Janda ve arkadaşları (1987) katalitik antikorların stereo spesifik bir reaksiyonu Michaelis–Menten kinetiği temelinde katalize edebildiğini ve hızın 167 kat arttığını bildiriyorlar. Jacobs, Schultz ve arkadaşları (1987) da bir aril fosfonat geçici hal analoğuna karşı gelişen antikorların seçici olarak buna denk düşen aril karbonat hidrolizini katalize ettiğini bildiriyorlar.

Bu sonuçlar çok heyecan verici. Birincisi, geçici hal teorisini destekleme eğilimi gösteriyorlar. Katalitik aktiviteye geçici hale gösterilen afinite düzeyinin yön verebileceğini ortaya koyuyorlar. Bu durum ikinci olarak, birbirinden oldukça farklı V bölgelerinin aynı epitopa bağlanabildiğini bildiğimize göre, pekâlâ birbirinden oldukça farklı monoklonal antikorların da aynı geçici hal analoğuna bağlanabileceklerini ve aynı reaksiyonu katalize edebileceklerini düşündürüyor. Üçüncüsü, abzimler hedeflenen reaksiyondaki eylemlerine bakılarak seçilmediğine, seçimde bir *geçici hal analoğuna olan afiniteleri* göz önünde bulundurulduğuna göre, hemen hemen aynı geçici hale sahip *başka reaksiyonlar* varsa, aynı analogla *homolog olmayan bu farklı reaksiyonları da katalize eden* bir abzim elde edilmesinin de mümkün olabileceğini düşünebiliyoruz. Kısacası, bu başarı bize, substratları birbirinden çok farklı olsa bile, aşağı yukarı aynı geçici hallerin bulunduğu farklı reaksiyonların aynı abzim tarafından katalize edilebileceğini düşündüren güçlü kanıtlar sunuyor. Bu reaksiyonlar aynı katalitik görevi temsil ediyor. Dördüncüsü, bağışıklık sisteminin uygun büyüklükteki herhangi bir epitopa yanıt verebildiği ve o epitopa

yüksek afiniteyle bağlanabilecek antikorları saptayabildiği düşünülüyor. Geçici hal analoğu bir epitopsa, ilgili reaksiyon yumağını katalize eden birkaç antikor bulunması için yaklaşık 10^8 antikor yeterli olabiliyor. Antikorlar biçim uzayını kapsayabiliyorlarsa, katalitik görev uzayını da kapsayabilirler. Bu durumda 10^8 antikor yeterli olacaktır. Son olarak, bağışıklık yanıtının olgunlaşması konusunda yukarıdaki analiz temelinde, bir antikor taslağının geçici hal analoğuna bağlanması ile bu hale güçlü afinitesi olan iyi uyarlanmış, yüksek düzeyde özgül bir antikorun gelişmesi arasında yaklaşık on gelişme adımı olması beklenebilir. Görüldüğü gibi, kaba bir taslak niteliğindeki bir başlangıç noktasından oldukça iyi bir enzime ulaşmak için atılması gereken ileri adım sayısı sınırlı olabilir.

Bu sonuçlar bağıntılı sahalardaki uyarlanımsal yürüyüşlerle ilgili gelişmiş bir teorinin, neredeyse her katalitik görevde yer alacak çok verimli enzimler elde etmeye fırsat verecek *in vitro* ya da *in vivo* seçilim işlemlerinde başlangıç materyali olarak, fazla özgül olmayan düşük sayıda (örneğin, 100 bin ile 100 milyon arasında) bir proto–enzim dağarcığının yeterli olacağını düşündürüyor.

Evrilen Yeni Katalitik Görevlerin Katalitik Görev Uzayındaki İzdüşümü

Proteinlerin moleküler düzeydeki evrim açısından son derece önemli olan yeni komşu reaksiyonları gerçekleştirmek üzere evrilme sürecini katalitik göre9v uzayı çerçevesinde yorumlayabiliriz. Bir enzim görev uzayında bir yumağı kapsıyorsa, o zaman yeni bir komşu işleve doğru evrim yumağı görev uzayında komşu bir noktaya taşıyacaktır. Bu durumda, görev uzayı kavramı protein farklılaşmasıyla enzimlerin özgüllüğü arasındaki ilişkiyi incelememize olanak verecektir. Karşımızda üç soru var:

1. Görev uzayı kaç enzim *taslağıyla* dolabilir?
2. Enzim taslakları protein farklılaşmasını kolaylaştırıyor mu?
3. Belli bir görevde uzmanlaşmış özgül bir enzim, çevresinde yer alan, bir başka özgül bir görev için uzmanlaşmış diğer bir enzimden kaç ileri adımla ayrılır?

Önce birinci soruyu ele alalım. Özgüllük düzeyi düşük bir enzimin bu özelliği sayesinde, katalitik görev uzayında özgüllük düzeyi yüksek bir enzimden daha fazla yer kaplayacağını düşünebiliriz. Perelson ve Oster'in yaklaşımını ödünç alarak hesaplarsak, katalitik görev uzayındaki altı ile sekiz boyutun her birinin belirsizlik yayılım aralığını kabaca iki katına (0,05'ten 0,1'e ya da 0,1'den 0,2'ye) çıkarmak, özgüllük düzeyi belirsiz olan bir enzim tarafından kaplanan hacmi özgüllük düzeyi yüksek bir enzim tarafından kaplanan hacmin 100 ile 1000 katına çıkarmaya yetecektir. Dolayısıyla, görev uzayını kapsamak

için kabaca 10^5 ile 10^8 özgül enzim gerektiğini hesaplarsak, özgüllük derecesi düşük enzimlerle görev uzayını kapsamak için 10^2 ile 10^6 enzimin yeterli olacağı sonucuna varırız. İlkinin (10^2) aşırı iyimser olduğunu itiraf ediyorum, ama 10^6 mantıklı olabilir.

İkinci soruya gelince, yumak büyüklükleri arasındaki farklar, evrilen proteinlerin enzim olarak kolayca yeni görevler edinme kolaylığı açısından proteinler arasında bazı farklılıklar olabileceğini düşündürüyor. Protein uzayındaki diğer uyarlanımsal yürüyüşlerde olduğu gibi, yeni bir işlevin evrilmesini sağlayan yürüyüşlerin daima bir diğer işlevi desteklemesi ya da geliştirmesi gerektiğini varsayıyoruz. Deneysel EBG evriminde A görevini iyi yapan ama çevredeki bir B görevinde zayıf kalan bir enzimden B görevini iyi yapan ama çevredeki yeni C görevinde zayıf kalan bir enzime zorunlu bazı dizilerin seçilmesiyle geçilebileceğini görmüştük. Birbirini izleyen bir dizi seçilim adımıyla C işlevine uygun enzimler elde ediliyordu. Bu argüman daha az özgül olan enzimlerle yeni işlevlere doğru ilerlemenin, yüksek düzeyde özgül enzimlerin yürüyüşlerine göre çok daha kolay olabileceğine işaret ediyor. Görev uzayında her bir enzim taslağının kapladığı yumak hacmi özgül bir enzimin kapladığı yumak hacminden daha büyüktür. Her bir yumak daha büyükse ve her biri kendi yumağını kaplayan sabit sayıda (N) enzim taslağını ele alıyorsak, herhangi bir enzim taslağının inceleyebileceğimiz aynı sayıda daha küçük yumaktan daha fazla komşu yumakla örtüşmesini bekleyebiliriz. Bu da enzim taslaklarında ilk görevden hedeflenen uzak bir başka göreve giden yollarda daha çeşitli çevresel ara görevlere rastlanabileceğini gösteriyor. Dolayısıyla, enzim taslaklarında uzak bir göreve doğru ilerlerken *mümkün olan bütün komşu görevlerden geçen alternatif yol* sayısı yüksek düzeyde enzimlerden daha fazladır. Bu durumda da enzim taslaklarında A görevinden W görevine götürecek seçilim olanaklarının yüksek düzeyde özgül enzimlere göre daha büyük bir çeşitlilik göstereceği sonucuna varmamız gerekiyor. Bu fikirler de yeryüzünde yaşamın ilk başladığı dönemlerde yeni işlevlerin evrilmesinin günümüze göre daha kolay olabileceğini düşündürüyor. Yedinci bölümde yaşamın kökenini ele alırken bu konuyu yeniden tartışacağız.

Üçüncü soruyu ele almak için şu noktaya dikkat etmemiz gerekiyor: yüksek düzeyde özgül enzimler daha küçük yumakları kapladığına göre, enzim taslaklarıyla karşılaştırıldığında yüksek düzeyde özgül enzimlerde çevresel bir görevle ilgili optimum bir enzime giden mutasyon adımı sayısının daha düşük olması beklenecektir. Göründüğü kadarıyla deneyler bu beklentiyi doğruluyor. Çevresel katalitik görevlerle, örneğin EBG'yle ilgili (Hall 1976, 1978; Hall ve Zuzel 1980) seçilim verileri, mevcut durumda görevine iyi uyum yapmış bir enzimi çevresel görevlerle ilgili lokal bir maksimumdan yalnızca bir ya da iki mutant adımıyla ayrıldığını düşündürüyor. Buna karşılık, bir antijenik determinanta düşük düzeyde afinite gösteren bir taslak V bölgesinin aynı bağlanma görevine ilişkin optimuma ulaşmak için sekiz ile on uyarlanımsal adım atması

gerekiyor. Bununla birlikte, bu verilerin temelinde EBG'nin başlangıçtan itibaren yüksek düzeyde özgül olduğu, buna karşılık bir antijenle ilgili ilk antikorun özgüllük düzeyininse düşük olduğu varsayımı yatıyor.

Katalitik görev uzayının ve yeni bazı komşu katalitik işlevlerin evrimine ilişkin veriler genel olarak önemli, çünkü böyle bir uyarlanımın lokal bir optimuma ulaşılana kadar küçük değişiklik atılımlarının bir sonucu olabileceğini düşündürüyor. Protein ve nükleotid dizilerinin evrimindeki değişikliklerin hızına ilişkin gözlemlerde bu türden hamlelere ilişkin kanıtlar bildiriliyor (Gillespie 1983, 1984). Nitekim Gillespie bu gibi fenomenleri uyumluluk sahalarının deformasyona uğradığı bir modelle açıklayabileceğimizi ileri sürüyor; Şimdi de bu konuyu ele alacağız.

Moleküler Evrimde Değişiklik Atılımları

Belli bir proteinin aminoasit dizilerinin filogenetik karşılaştırmalarında, geniş zaman dilimlerinde evrim hızının neredeyse sabit olduğunun gözlemlenmesi Zuckerkandl ve Pauling'in (1965) aminoasitlerdeki değişik sürecini bir "moleküler evrim saati" olarak nitelendirmelerine yol açtı. Hem az sayıda türde çok sayıda proteinin hem de çok sayıda türde belli bazı proteinlerin araştırıldığı ayrıntılı çalışmalarda bu genel fikir doğrulandı. Araştırmacılar aynı zamanda Ohta ve Kimura'nın (1971) evrim hızı varyansının, değişiklik Poisson oranına uygun olsa beklenecek değerden daha yüksek olduğuna ilişkin gözlemlerini de doğruladılar.

Tahmini evrim hızı varyansı hesaplarında ciddi sorunlarla karşılaşılıyor; bunun bir nedeni değişiklik sayısını hesaplamada gözlemlenen değişikliklerin minimum sayıda mutasyona bağlı olduğunu varsayan maksimum–tutumluluk türünden işlemlerin temel alınması, bir nedeni de, K = varyans/ortalama oranında görüldüğü gibi, evrim hızında varyansın yalnızca ortalamayla karşılaştırma açısından önemli olması. Basit Poisson oranında K = 1'dir. Oysa Gillespie'nin belirttiği gibi, elimizde gözlemlenen K değerinin 2,5 dolaylarında olduğunu kanıtlayan güçlü veriler var. Bu da görece daha yüksek değer değişikliklerin daha çok küçük atılımlarla gerçekleştiğini düşündürüyor. Moleküler saat adeta kekeliyor.

Hudson (1983) K değerinin 2,5 gibi yüksek bir düzeyde olmasının saf bir nötr–alel modeliyle açıklanıp açıklanamayacağını sorguluyor ve bunun geçerli olması için diğer verilerle çelişen popülasyon büyüklüklerini ve mutasyon hızlarını temel almamız gerektiği sonucuna varıyor. Bu türden atılımları açıklamada nötr model böyle zorlanıyorsa, bu seçilim açısından da zor olabilir mi?

Gillespie bu soruyu yanıtlamak için ikinci bölümde sunulana benzeyen genel bir moleküler evrim modeli öneriyor. Bu model dizi uzaylarındaki uyumluluk sahalarını temel alıyor. Araştırmacı bütün dizilerin D sayıda komşusu olduğunu ve uyarlanımsal adımların tek mutant komşular üzerinden ilerledi-

ğini varsayıyor. Gillespie'nin amacı çevredeki değişiklikler karşısında genetik sistemin uyarlanımsal davranışını açıklayan bir model geliştirmek. Bir popülasyonda belli bir anda belli bir görevle ilişkili uyum başarısı en yüksek alelin ya da proteinin sabit olduğunu varsayıyor. Çevre değiştiğinde deforme olan uyumluluk sahasının, o andaki uyum başarısı en yüksek alelin komşu $D + 1$ diziyle kendisi arasındaki en iyi 2 ile 5 alelden biri olmaya devam etmesine olanak veren *benzeri bir başka uyumluluk sahasına* dönüşeceğini varsayıyor. Araştırmacı daha sonra yeni ortamda bir lokal maksimuma ulaşmak için beklenen evrim adımı sayısını ele alıyor. Her uyarlanımsal adımda, Gauss ya da üstel dağılım türünden önceden tanımlanmış sabit bir olasılık dağılımı temelinde rastgele uyum başarısı değerleri belirliyor ve rastgele seçilmiş bu uyum başarısı değerlerini o adımda erişilebilen yeni $D - 1$ komşulara atıyor. Uyarlanımsal süreç uyum başarısı daha yüksek bir komşuya doğru eşit olasılıkla ilerlemiyor, ilerlemede mevcut sabit alel lehine uyum başarısı farklılıklarına ağırlık verildiği gözlemleniyor. Uyum başarısı bütün komşularından daha yüksek bir diziyle karşılaşıldığında da süreç sona eriyor.

Gillespie'nin çalışmalarında varılan başlıca sonuç şu: önceden sabitlenmiş bir proteinin yeni ortamda D komşu içindeki sırası iki ile beş arasındaysa, lokal bir maksimuma evrilme az sayıda adımla gerçekleşen bir atılım şeklini alıyor ve K değeri 2,5 ile 3 arasında oluyor. Ayrıca, bu sonuçlar Gaussian dağılımı mı yoksa üstel dağılım mı kullanıldığından bütünüyle bağımsız.

Gillespie moleküler evrimde gözlemlenen bu atılımcı özelliğin pekâlâ evrimsel seçilimle açıklanabileceği sonucuna varıyor, ama bunun tek başına nötr–alel modelini ya da protein evrimindeki değişikliklerin hem seçilimle hem de nötr sürüklenmeyle ilişkili olabileceğine ilişkin daha inandırıcı bir hipotezi dışlayabileceğimiz anlamına gelmediğini belirtiyor.

Gillespie'nin fikirleriyle ikinci bölümde ve bu bölümde işlenen noktalar arasında yakın bir ilişki olduğu açık. Katalitik görev değiştikçe uyumluluk sahalarındaki istatistiksel deformasyonu modellemede, önceden sabitlenmiş bir proteinin yeni ortamda $D - 1$ komşular arasındaki sırasının iki ile beş arasında olacağını varsaymak makul bir yaklaşım. Bu yaklaşımın temelinde komşu bir görev için seçilimde, halen o görevi zayıf bir güçle gerçekleştiren ve bu görevle ilgili genel sıralamada orta derecede yükseklerde yer alan bir proteinden yola çıkılan bir katalitik görev uzayı kavramı yatıyor. *NK* uyumluluk sahaları modeli çerçevesinde Gillespie'nin fikirleri, katalitik bir görevle ilgili dışsal bir koşulda değişiklik olduğu zaman beklenebilecek saha deformasyonlarının modellenmesi anlamına geliyor. Bu türden bir modelin geliştirilmesi daha ileri çalışmalar için önemli bir yol gösterici olabilir. Protein uzayındaki uyarlanımsal evrimin temelinde yatan sabit uyumluluk sahalarının istatistiksel özelliklerini *NK* modeliyle ya da onu izleyen daha iyi modellerle açıklayabiliyorsak, o zaman giderek bu modellerin görev değiştikçe sahada gerçekleşen değişimi de kapsayacağını bekleyebiliriz.

Şimdiye kadar, dizi uzaylarındaki uyumluluk sahalarının yapı olanaklarını tartıştık, bu gibi sahaların *NK* modelini geliştirdik ve bu modeli bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecine uyguladık. Katalitik görev uzayı kavramını ele aldık. Bütün bu fikirler bizi protein uzayında özgül protein işlevlerine ilişkin uyumluluk sahalarının yapılarını keşfetmeye yönelik büyük bir deneysel program gerçekleştirmeye davet ediyor. Tam da böyle bir programın eşiğinde olduğumuz için çok şanslıyız. Bu bölümün sonunda bu konuya yeniden döneceğim.

UYGULAMALI MOLEKÜLER EVRİM: DNA, RNA VE PROTEİN DİZİ UZAYLARINDA KEŞİF AMAÇLI DOĞRUDAN ARAŞTIRMALAR

Son derece önemli yeni bir çağın eşiğini aştığımıza inanıyorum. Yararlı biyopolimerlere yönelik uygulamalı moleküler evrim artık mümkün. Son birkaç yıldır geliştirilen moleküler klonlama teknikleri bize tarihte ilk kez dizi uzaylarını gerçek araştırmalarla keşfetme olanakları sunuyor. Özellikle de, ilk kez milyarlarca, trilyonlarca, hatta bunun kat kat üstünde, bütünüyle ya da kısmen stokastik yeni DNA dizileri, RNA dizileri ve protein dizileri üretebiliyoruz, bu dizileri virüslere, bakterilere ya da daha üst basamaklardan hücrelere yerleştirebiliyoruz ya da ilgilendiğimiz biyopolimerleri bulmak için bunları *in vitro* çoğaltıp seçilim ya da tarama işlemlerinde kullanabiliyoruz. Bu alan, yapısal, katalitik ve ligand bağlayıcı kapasitelerin dizi uzaylarındaki dağılımı türünden temel bilimlere ilişkin sorulardan, yeni ilaç, aşı, katalist, ligand, DNA düzenleyicisi, ribozim, biyosensör, hatta kendiliğinden çoğalan biyokimyasal sistem üretimi gibi pratik sorunlara kadar çok geniş konuları kapsıyor.

Bildiğim kadarıyla bu alanla ilgili çalışmalara ilk kez 1985'te değinilmeye başlandı. O yılın Mart ayında çalışma arkadaşım Marc Ballivet ve ben bu amaçların bir çoğunu ilgilendiren uluslararası patent başvuruları yaptık. Ardından Fransa (Ballivet ve Kauffman 1987), Büyük Britanya (Ballivet ve Kauffman 1989), Almanya (Ballivet ve Kauffman 1991) ve Hindistan'da (Ballivet ve Kauffman 1991) patentler alındı. Smith (1985) ile Childs, Villanueva ve arkadaşları (1985) da bu alanın bazı yönlerinde çalıştıklarını bildirdiler. O zamandan bu yana çarpıcı gelişmeler kaydedilmeye devam ediyor (Cull, Miller ve Schatz 1992).

Temel bilimler açısından DNA, RNA ve protein dizi uzaylarıyla ilgilenmenin önemi artık çok açık (Eigen 1985; Kauffman ve Levin 1987; Kauffman, Weinberger ve Perelson 1988) ve bu yukarıda sözü edilen konulardan temel bir soru olan protein katlanmasının gereksinimleri konusuna kadar geniş bir alanı kapsıyor. Birkaç yıl önce RNA moleküllerinin katalitik aktiviteleri olduğunun keşfedilmesi (Kruger, Grabowski vd. 1982; Zaug ve Cech 1985; Cech 1986a, 1986b; Been, Barfod vd. 1987), bu uzayları araştırmanın önemini daha da belirginleştirdi; yedinci bölümde bu konuyu ayrıntılarıyla ele alacağız. Geldiğimiz noktada günümüzdeki gayet gelişmiş dizilerin, bir işlevi daha da iyi gerçekleşebilmek ya da komşu işlevlerden birini yerine getirmek üzere evrilmesinin ne ölçüde kolay

olduğunu öğrenmek bize yetmiyor, aynı zamanda evrim sürecinde herhangi bir işleve ilişkin DNA, RNA ya da protein dizilerinin ortaya çıkışının zorluk derecesini de bilmek istiyoruz. Dolayısıyla, kendimizi çağdaş organizmalardaki biyopolimerlerle sınırlandırmak hiç de akıllıca bir yaklaşım olmaz. Tek mutant, iki–mutant ya da daha üst enzim varyantlarını incelesek ve Hall (1978) ve diğer bazı araştırmacıların yaptıkları gibi uyum başarısı daha yüksek varyantları saptamak için belli seçilim rejimlerinden yararlansak bile, 3,8 milyar yıllık bir evrim sürecinden yararlanmış proteinlerin etrafında dolanmanın ötesine geçemiyoruz. Oysa bir kıtanın haritasını en yüksek tepeleri kapsayan küçük bir alt grup çevresinde yaptığımız yürüyüşlerle çıkaramayız. Biyolojik moleküler evrim konusundaki bilgilerimiz, iki nedenle, yaşamın başlangıcından beri dizi uzaylarının en iyi ihtimalle çok ufak bir bölümünün araştırılmış olabileceğini düşündürüyor. Birinci neden, kitabın birinci bölümünde belirttiğimiz gibi, yeryüzü tarihi boyunca oluştuğu tahmin edilen toplam DNA, RNA ya da protein polimeri sayısı 10^{65} dolaylarında. Oysa orta büyüklükte bir proteini kodlamak için gerekli olan minimum (300) uzunluktaki toplam DNA dizi sayısı $4^{300} \approx 10^{180}$. İkincisi, dizi uzaylarının evrim tarihi boyunca araştırıldığını düşündüğümüz bazı lokal bölgelerindeki yürüyüşlerin, lokal tepeleri kapsayan alt bölgelerinde takılıp kaldığı için daha ileri arayışları belirgin ölçüde engellediğini söyleyebiliriz. Dizi uzaylarındaki işlevsel tasarım sorunlarını çözebilecek seçenek sayısının varsaydığımızın çok ötesinde olduğu açık. Nitekim, biçim uzayı ve katalitik görev uzayı kavramları açıkça buna işaret ediyor. Etkili ölçüde birbirinden farklı biçim ve kimyasal reaksiyon sayısının dizi sayısının çok üzerinde olduğu açık. Dizi uzaylarında işlev büyük ölçüde fazladan tekrar ediliyor olsa gerek. Bu böyleyse, yaşamın ortaya çıkışının da bugüne kadar düşündüğümüzden çok daha kolay olması beklenecektir.

DNA, RNA ve protein uzaylarını özenle araştırmamız gerekiyor, ama bundan önce çözmemiz gereken çeşitli kombinatoryal ve pratik sorunlar olduğu açık. İlginç potansiyel polimer sayısı evrendeki hidrojen atomu sayısından daha fazla. Sorularımız katalitik ya da ligand bağlayıcı niteliklerin dağılımıyla ilgiliyse, DNA, RNA ya da protein uzaylarının birçok noktasından lokal örnekler alarak yanıtlayabileceğimiz sorular sormalı, bu noktaların yakın çevresini araştırmalı, ardından da tek bir yapısal, katalitik ya da ligand bağlayıcı niteliği olan uyumluluk sahalarının istatistiksel yapısının bütünsel halini inşa etmeliyiz. Ayrıca, organik kimyanın reaksiyon gruplarını katalitik görev uzayına, biyopolimerleri ya da diğer organik molekülleri de biçim uzayına eşlememiz gerekiyor. Yani, yalnızca dizi uzaylarındaki belli bir katalitik görev için kaç lokal optimum bulunduğunu bilmek istemiyoruz, aynı zamanda dizi uzaylarında ilerlerken bir katalitik göreve ait enzimden komşu görevlere ait enzimlere nasıl geçtiğimizi de anlamak istiyoruz. Aynı şekilde, lokal optimumların belli bir biçimi ortaya çıkarmak, bunun sonucunda da belli bir bağlanma kapasitesine sahip olmak için nasıl bir dağılım gösterdiklerini öğrenmekle yetinmek iste-

miyoruz, polimer uzayında ilerlerken buna denk düşen biçim uzayında ligand bağlayıcı kapasitenin aynı uzaydaki komşu bir yumağı kapsamasını sağlayacak şekilde nasıl hareket ettiğimizi de bilmek istiyoruz. Bu amaçlara ulaşmak için de çok büyük sayıda rastgele DNA, RNA ve protein dizisi oluşturmanın yolunu bulmamız, bunlar arasında ilgilendiğimiz belli yapısal, katalitik ya da ligand bağlayıcı nitelikleri taşıyanları saptamamız, sonra lokal optimumların yakınlarında mutasyonlar sağlamamız, keşif gezileri ve tırmanışlar yapmamız ve rekombinasyondan yararlanarak lokal optimumlar arasında dizi uzayı arayışımızı sürdürmemiz gerekiyor.

Uygulamalı moleküler evrimin temel fikri çok basit. Mevcut çok sayıda teknikten birini kullanarak bütünüyle ya da kısmen rastgele nitelikte son derece büyük sayıda DNA ya da RNA dizisi oluşturarak, başlı başına ilginç ya da kodladıkları çok çeşitli proteinler açısından ilginç dizilere ulaşın. Bu dizileri tarayarak ilgilendiğiniz niteliklere sahip olanları seçin ve ilgilendiğiniz bu dizileri *in vitro* ya da *in vivo* yöntemlerle çoğaltın (ya da ilk önce dizileri –örneğin virüs ya da plazmid ekspresyon vektörlerine bağlanarak klonlamasını sağlayarak ve bakteri ya da konak hücre pasajları yaparak– çoğaltıp, yeni dizilerin eksprese edildiği muazzam genişlikte bir kütüphane oluşturun ve bu kütüphaneyi tarayarak ilgilendiğiniz özelliktekileri seçin). Kısacası, belli ilkelerden kalkınarak önce yararlı polimerlerin tasarımını oluşturmaya çalışmak yerine, seçilimden ya da tarama tekniklerinden yararlanarak özgül nitelikleri olan çok seyrek dizilere bile ulaşabiliriz. Bir başka seçenek de, tahminen en iyi DNA ya da RNA dizi tasarımları olan çok sayıda varyantın seçilimde kullanılması olabilir. Arzu edilen işlevler açısından optimum DNA, RNA ya da protein tasarımları elde etme olasılığımız düşük olmaya devam ettiği için de, arzu edilen işlemleri gerçekleştirecek yeni diziler bulmayı temel alan her biyoteknolojide işe en iyi olduğu tahmin edilen dizilerle başlanacağı ve bunun ardından uyarlanımsal evrimle işlevsel açıdan daha gelişmiş dizilere doğru ilerleneceği neredeyse kesin gibi görünüyor.

Çoğaltılamayan dizi karışımlarını incelemektense, *in vitro* ya da *in vivo* klonlama işlemlerinin daha avantajlı olduğunu söylüyoruz, çünkü her şey bir yana bu yaklaşımla ilgilenilen DNA, RNA ya da protein dizileri çoğaltılabiliyor ve kendi içinde seçilimin sürmesi sağlanabiliyor. Örneğin, bir plazmid içine yerleştirilerek klonlanan yeni bir gen bir konak hücreye dahil edildiğinde, ilginç bir işlevi olan protein yanında, yararlı bir proteini kodlayan gen de saptanmış oluyor. Dolayısıyla, yeni proteinleri kapsayan bir karışımdan böyle herhangi bir proteini izole edilip çoğaltmak mümkün. Ayrıca, işlevin geliştirilmesini amaçlayan uyarlanımsal tırmanışlarda mutasyon ve rekombinasyonun kullanılacağı da kendiliğinden ortaya çıkıyor.

Uygulamalı moleküler evrim kapsamlı çabalar harcanmasını ve incelikli ayrıntılarıyla popülasyon genetiği teorisinin kullanılmasını gerektiriyor. Önceki iki bölümde anlatılan engebeli saha teorisinin bütünü hemen uygulana-

bilir hale geliyor. Bu da hemen dizi uzaylarının muazzam genişliği uygulamalı moleküler evrim çabalarının çekingen girişimler olamayacağını düşündürüyor. Yüzlerce değil, trilyonlarca diziyi yüksek randımanla araştırmamız gerekiyor. Daha sonra bu olanağı daha ayrıntılı olarak yeniden ele alacağım.

Artık protein uzayı araştırmalarında dört yaklaşıma başvuruluyor. İlkinde rastgele proteinler ya da peptidler içeren karışımlar yaratılıyor ve bunlar işlevsel açıdan inceleniyor. İkinci yaklaşımda özgül bir işlev için genoma ait rastgele DNA parçacıkları kullanılıyor. Üçüncü yaklaşımda, iyi evrilmiş mevcut bir protein dizisinin yerine çevresindeki tanımlanmış bir mutantlar yelpazesi geçirilerek işlevin gerçekleşip gerçekleşmeyeceği araştırılıyor. Dördüncü yaklaşımdaysa, bütünüyle rastgele, kısmen rastgele ya da yalancı rastgele DNA kodu dizileri oluşturuluyor ve bunlar işlev arayışları için rastgele ya da kısmen stokastik proteinleri içeren kütüphanelerin oluşturulmasında kullanılıyor. Bu yaklaşımların hepsi umut verici.

Rastgele peptidlerin ve proteinlerin niteliklerine geçmişten beri ilgi duyuluyor. Sentetik peptidleri içeren karışımların geniş bir yelpazede zayıf katalitik aktivite, ligand bağlayıcı aktivite vb gösterdiğini ortaya koyan çok sayıda kanıt var (Cavadore 1971). Ayrıca, Orgel'in protein parçacıklarından oluşan küçük bir koleksiyon üzerindeki araştırmaları da (1987, kişisel iletişim) bunu düşündürüyor. Çok küçük peptidlerin katalitik aktivitesi olabiliyor. Örneğin, triptofan içeren tripeptidler DNA'yı apurinik noktalardan tanıyıp kesebiliyorlar (Behmoaras, Toulme ve Helene 1981a, 1981b). Ayrıca, yedinci bölümde daha ayrıntılı olarak tartışacağımız gibi, Fox ve çalışma arkadaşları (Rohlfing ve Fox 1969; gözden geçirme: Fox ve Dose 1977 ve Fox 1980) yıllardır abiyogenez sürecinde termal etki altında yoğunlaşma reaksiyonlarında oluşan, yarı rastgele termal proteinoid polimerlerin katalitik niteliklerini araştırıyorlar. Rastgele peptid karışımlarının çoğunda olduğu gibi, bu gibi termal proteinoid karışımları da bir dizi reaksiyon üzerinde zayıf bir katalitik etki gösterebiliyorlar. Bununla birlikte, büyük sayıda sentetik peptidi kapsayan karışımların temel sorunu uygulamada yararlıları izole etmenin güç olması. Bir karışımda belli bir reaksiyon açısından zayıf katalitik aktivite saptansa bile, bunun karışım bileşenlerinin ufak bir bölümüne bağlı zayıf bir aktivite mi, yoksa bir iki bileşene bağlı güçlü bir aktivite mi olduğunu bilmek kolay değil. Bu nedenle belli bir peptidin ya da proteinin belli bir reaksiyonu katalize etme olasılığını belirlemek kolay değil. Tersten ele alırsak, küçük peptid gruplarını analiz ederek belli bir reaksiyonu hangisinin katalize ettiğini bulma çabalarının önündeki önemli bir engel, bu çalışmalarda yalnızca birkaç adayın incelenebilmesi.

İşlevi Olan Diziler İçin Rastgele Genom DNA'sı Kodları

Birkaç çalışmacı restriksiyon enzimleriyle bakteri, maya, hatta insan hücrelerinden genom DNA'sı elde ettiler ve bu parçaları şu ya da bu ekspresyon vek-

törüne klonlayarak özgül bir işlev gerçekleştirmeye çalıştılar. İlk şaşırtıcı bulgu istenen işleve ulaşmanın görece kolay olduğunun saptanmasıydı. Bununla birlikte bu gibi çalışmaların başlıca sınırlılığını hemen belirtmemiz gerekiyor. Rastgele genom parçaları rastgele peptidler kodlamıyor, şu ya da bu ölçüde rastgele, ileri derecede evrilmiş protein parçalarını kodluyor. Dolayısıyla, bu gibi parçalar arasındaki işlev dağılımıyla, peptide–protein uzayındaki işlev dağılımı arasındaki ilişki çok zayıf olabilir. Bu endişenin ardında yatan nedenlerden biri çok açık: işlev kararlı bir katlanma gerektirebilir ve rastgele peptidler arasında çok seyrek karşılaşılabilen bu özellik, evrim sürecinde çok yol almış protein parçalarında zaten seçilmiş olabilir.

Bu doğrultudaki ilk girişimlerden birini bildiren Kaiser, Preuss ve arkadaşları (1987), sinyal peptidi işlevi gören DNA parçalarını aramayı amaçlamışlardı. Somutlarsak, birçok protein kendilerini üreten hücrelerden dışarı salınır. Bu dışarı salınmaya söz konusu proteinin bir ucunda yer alan özgül sinyal peptidleri aracılık eder. Hücre sinyal peptidini tanır ve protein molekülünün bütününü hücre dışına taşırken çıkışta bu sinyal peptidini keser. Kaiser, Preuss ve arkadaşları insan DNA'sını restriksiyon enzimleri yardımıyla keserek küçük parçalara ayırdılar, bir proteinin normal sinyal peptidi dizilerinin yerine bu DNA parçalarını geçirdiler, bu yapıyı bir ekspresyon vektörüne klonlayarak kimerik yeni protein + rastgele peptid moleküllerini taşıyan bu vektörün konak maya hücrelerine yerleşmesini ve orada transkripsiyon ve translasyon sürecinden geçmesini sağladılar. Denenen DNA parçalarının yüzde *20'si* sinyal peptidi işlevi görebilen peptidleri kodlayabiliyordu. Bu peptidlerin dizi analizinde bunlar arasında esas olarak hiçbir benzerlik bulunmadığı, ama dizilerin çoğunda hidrofob aminoasit oranının yüksek olduğu görülüyordu. Yazarlar bu gibi hidrofob bölgelerin sinyal peptidinin lipid hücre zarlarını kolayca zorlayarak hücre dışına taşınmaya destek olabileceğini öne sürüyorlar. Altta yatan neden ne olursa olsun, bu bize küçük genom parçaları arasında sinyal peptidi işlevine rastlamanın hayli kolay olduğunu gösteriyor.

Baker ve Schatz (1987) buna benzer bir deneyler dizisinde *Escherichia coli* genomundan kesilmiş rastgele parçaların mayalarda mitokondriyal sitokrom c oksidaz alt–birim IV'le ilgili sinyal dizisinin yerine geçebileceğini, bunu onunla aynı sıklıkta başardığını ve aynı işlevi yaptığını ortaya koydular.

Ptashne ve çalışma arkadaşları da (Ma ve Ptashne 1987) mayalardaki Gal4 geni üzerinde bunun kadar heyecan verici ikinci bir çalışma dizisini gerçekleştirdiler. Bu gen maya DNA'sına belli bir noktadan bağlanarak komşu bir maya geninin transkripsiyonunu harekete geçiren bir proteini kodluyor; proteinin bunu söz konusu komşu genle ilişkili bir transkripsiyon faktörüne "dokunarak" gerçekleştirdiği varsayılıyor. Gal4 proteininin parça analizi bu protein üzerinde iki bağlanma bölgesi bulunduğunu, birinin DNA'ya bağlanma noktası olduğunu, diğerininse transkripsiyonun harekete geçirilmesiyle ilgili olduğunu gösterdi. Bu ikinci nokta proteinin karboksil ucunda yer alıyor. Ptashne'nin

grubu proteinin karboksil bölümünü kodlayan bölgenin yerine *E. coli* DNA'sının rastgele restriksiyon parçalarını geçirdiler; bu işlemde restriksiyon parçaları önce bir ekspresyon vektörüne yükleniyor, vektör daha sonra maya hücrelerine taşınıyordu. Analiz edilen 1500 maya kolonisinden 151'inin komşu genin transkripsiyonunu harekete geçirdiği saptandı. Görüldüğü gibi bir bakteri genomunun rastgele yüzde 1'ini oluşturan parçaların, Gal4 proteininin DNA'ya bağlanma bölümünün yanındaki bir "füzyon proteininin" karboksil ucu olarak kullanılması durumunda özgül bir *maya genini* harekete geçirebilen bir peptidi kodladığını görerek şaşırıyoruz. Bu harekete geçirmenin şu ya da bu şekilde bir transkripsiyon faktörünün dokunuşunu ve makul düzeyde özgül bir moleküler tanımayı gerektirdiğini düşünmek akla uygun olduğu için de, evrim sürecinde ilerlemiş bakteri genlerinin rastgele parçalarında bu gibi işlevlerle karşılaşmanın kolay olduğu izlenimini ediniyoruz. On dört ile 80 aminoasit uzunluktaki peptidlerin analizinde bir yüzü pozitif yüklü diğer yüzü negatif yüklü amfipatik sarmallar oluşturmaya yatkınlık saptandı. Ardından Ginger ve Ptashne (1987) amfipatik olacağını tahmin ettikleri bütünüyle sentetik bir dizi oluşturmayı başardılar ve Gal4 proteininin kalan bölümüyle füzyon oluşturmada kullanıldığında onun da komşu genin transkripsiyonunu harekete geçirdiğini gösterdiler. Şimdiye kadar Kaiser, Preuss vd., Baker ve Schatz ya da Ptashne ve çalışma arkadaşları arasında, ellerindeki deneysel dizilerde mutasyon ya da rekombinasyonla işlevsel gelişme sağlayacak tırmanışlara başvuran olmadı.

Tanımlanmış Mutant Spektrumları

Dizi uzaylarındaki arayışlarda üçüncü yaklaşımda da bir enzimin aktif noktasının yerine bir mutant spektrumu geçiriliyor. Bu yaklaşımda mutagenez ve katalitik aktivite analizi sayısı daha sınırlı (Raines, Straus vd. 1986; Raines, Sutton vd. 1986). Spektrum yaklaşımında klonlama teknikleriyle on ile yirmi aminoasidin yerine ortalama bir, iki, üç ya da daha fazla mutant içeren diziler geçiriliyor. Bu türden çok büyük sayıda seçenek üretilerek, incelenen enzimin delesyonlu mutantları olan konak hücrelere geçiriliyor, ardından da seçilim deneyleri yapılarak enzim işlevi gören diziler aranıyor (Hermes, Blacklow ve Knowles 1987; Hermes, Blacklow vd. 1987; Hermes ve Knowles 1988). İlk sonuçlar (Hermes, Blacklow ve Knowles 1990) yavaş değişen bir trioz fosfat izomeraz molekülünün 150 bin mutantının taranmasıyla elde edildi; bu durumda tek bazlı değişikliklerin yüzde 99'undan fazlası, iki bazlı değişikliklerin de yaklaşık yüzde 75'i kapsanmış oluyordu. Tek bazlı bir değişiklikle geriye kalan 19 aminoasitten yalnızca ortalama 5,7'si kodlanabiliyor. Çift bazlı değişikliklerde ise geriye kalan 19 aminoasitten ortalama 15,7'si kodlanabiliyor. Görüldüğü gibi, bu araştırmacılar tek mutant yelpazesinin hemen tümünü, iki ya da daha fazla mutant içeren yelpazelerin de bazı bölümlerini incelediler. Bu 150 bin

mutant arasında katalitik aktiviteyi kısmen geri getiren altı adet baskılayıcı ikinci nokta mutasyonu saptandığını bildiriyorlar. Bunların hepsi katlanmış enzimin aktif bölgesinin yakınlarında, birinci ya da ikinci aminoasit kabuğunda yer alıyor.

İlginç bir bulgu olarak, ikinci noktayı baskılayıcı altı mutasyondan hiçbiri kendi başına bir lokal optimum oluşturmuyor. Aynı araştırmacılar izleyen dönemde ikinci noktayı baskılayan bu altı mutasyonla gerçekleşmesi mümkün olan bütün çiftleri incelediler ve bütün baskılayıcı çift mutantların baskılayıcı tek mutantların hepsinden daha yüksek enzim aktivitesi gösterdiğini bildiriyorlar. Bazı durumlarda tek baskılayıcı mutantla karşılaştırıldığında çift baskılayıcı mutanttaki eklemeli etkinin daha güçlü olduğu görülüyor (Knowles, kişisel iletişim). Bu baskılayıcı mutantların başlangıçtaki yaban tipte trioz fosfat izomeraz ile saptanan optimumlardan *farklı birçok lokal optimuma* tırmanma sürecinde olduğu anlaşılıyor; bu önemli bir bulgu ve tam da *NK* modelini bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecine uygulama çalışmalarımızdaki beklentilerimizle paralellik gösteriyor. Bu gibi yavaş değişen mutantlardan geçen uyarlanımsal yürüyüşlerle ulaşılabilecek lokal optimum sayısını tahmin etmek için *NK* modeli ya da onun daha gelişmiş bir sürümü kullanılabilir.

Enzim işleviyle ilgili arayışların bir ya da iki mutant spektrumuyla sınırlı kalması gerekmiyor. Dube ve Loeb (1989) penisilin grubundaki antibiyotiklerin beta laktam halkasını kesen enzim olan beta laktamazı kodlayan gendeki aktif bölgenin yerine, aktif serin–70 kodonunu koruyan ama aynı zamanda 3,2 x 10^6 aminoasit değişikliğini kodlayan 15 baz çiftli diziler içeren bütünüyle rastgele dizileri geçirdiler. Bu değişimleri taşıyan *E. coli* bakterilerini inceleyen yazarlar yeni olan yedi aktif bölge mutantı saptadılar; yazarlar yaban tiple karşılaştırıldığında bu mutantların bir bölümüne birkaç noktada rastlandığını bildiriyorlar. Daha sonra benzeri deneyler yapan Oliphant ve Struhl (1989) Arg^{61} ilr Cys^{77} arasındaki bölgeyi molekül başına ortalama üç mutant kodon olacak şekilde değiştirdiler; elde ettikleri sonuçlar Dube ve Loeb'un sonuçlarıyla benzerdi. Geçtiğimiz dönemde de Gill, Sadowski ve Ptashne (1990) Gal4'ün 65 rezidülü bir bölgesine dağılmış çok sayıda aminoasit değişimi olduğunu ve yaban tipteki düzeylerle karşılaştırıldığında bu değişikliklerin transkripsiyon oranlarını artırdığını bildirdiler. Bu durumda da bu mutantların da farklı çok sayıda lokal optimuma giden yollar üzerinde yer alması mümkün.

Dizi uzaylarında belli bir katalitik işlev için tanımlanmış mutant mesafelerden özgün lokal optimumlara ve diğer lokal optimumlara doğru uyarlanımsal yürüyüşleri araştıran çalışmalarda tanımlanmış ve yanlı mutant spektrumlarını kullanmanın verimli bir yaklaşım olduğu açık (Straus, Raines vd. 1985). Bu çalışmalarda başlangıçtaki enzim aktivitesini incelemenin ötesine de geçilebilir ve yeni katalitik aktivitelerin evrimini araştıran deneyler de yapılabilir. Bu yaklaşımın güçlü yanı, evrilmiş protein parçalarını rastgele incelemektense, yukarıda belirttiğimiz gibi, aşağı yukarı rastgele peptid değişimi dizileri

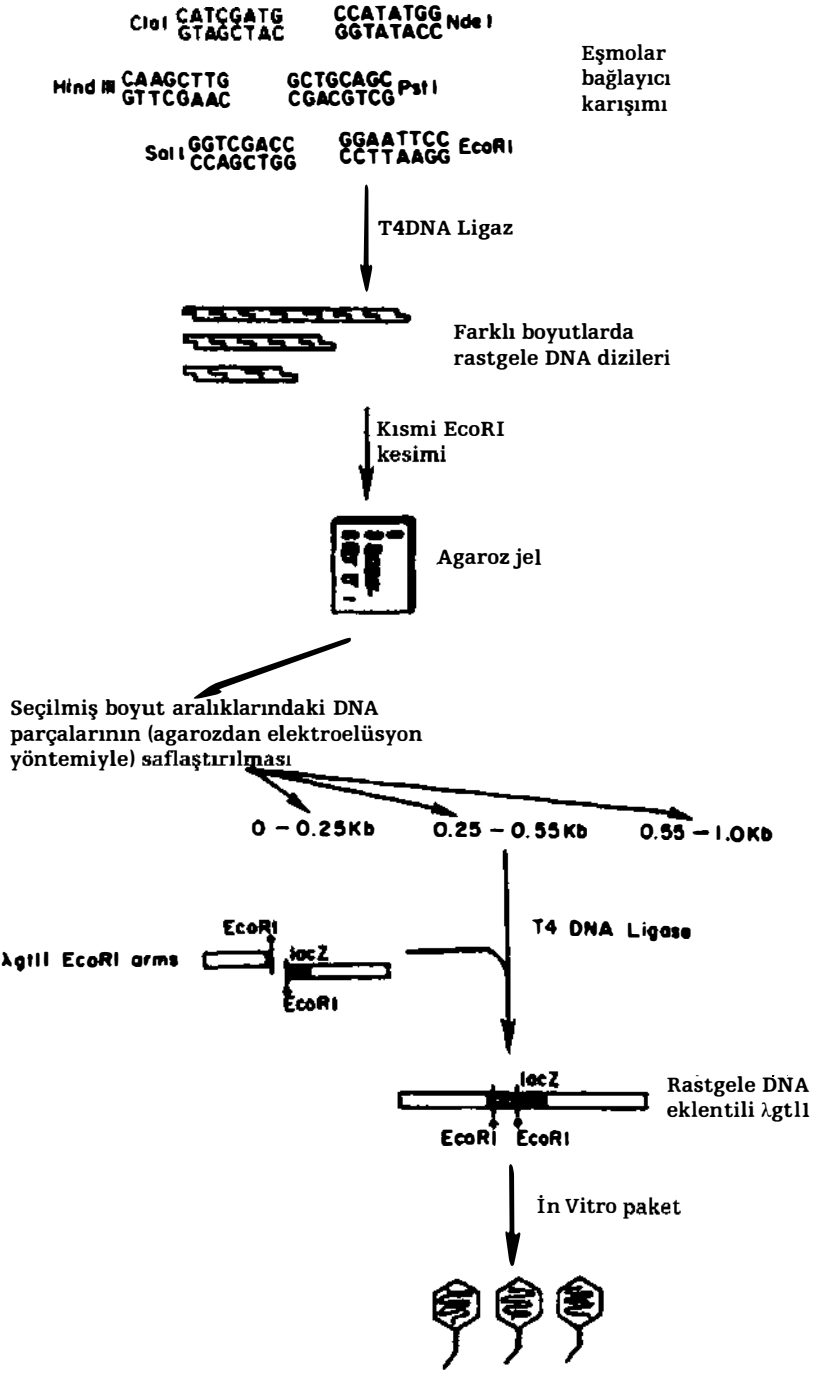
bulunduğunu bildiğimiz dağların yakın çevresini araştırmaya fırsat vermesi. Yaklaşımın zayıf yanı da, tanınmış enzimleri temsil eden dağ doruklarının çevresinde araştırma yaparken dizi uzaylarındaki özgül herhangi bir reaksiyonla ilgili zayıf enzim aktivitesinin ne ölçüde yaygın olduğunu gösteren yeterli bilgi sağlayamaması. Bu konu bodoslama dalmayı gerektiriyor. Hiç evrilmemiş peptidleri ele almamız, hatta belki de peptidlere bütünüyle rastgele yaklaşmamız gerekiyor. Şimdi bu konuyu ele alacağım.

Bütünüyle ya da Kısmen Stokastik DNA Üretimi: Stop Kodonu Problemi, Biyolojik Yapılara Benzer Dizileri ve Evrilebilirliği Optimum Düzeye Getirmek

Dizi uzaylarında protein işlevine ilişkin araştırmalarda bütünüyle rastgele ya da kısmen stokastik diziler temel alınabilir. Bu arayışları optimum düzeye getirmek için birkaç noktaya dikkat etmek gerekiyor. Bir kere rastgele RNA dizilerinde ve güdük translasyonda durdurma (stop) kodonlarının görülme sıklığını en aza indirmek çoğu zaman yararlı olabilir. Özellikle de stokastik dizilerin bütün aminoasitleri kodladığını, belki daha da önemlisi bütün çiftleri, üçlüleri, dörtlüleri ve sıralamada üst düzeylerde yer alan aminoasit dizilerini kodladığını güvence altına almak yararlı olabilir. DNA ya da RNA dizilerinde bir konak hücre tarafından çok kullanılan kodonlar lehine yanlılık oluşmasını sağlamak yararlı olabilir. Dizilerde büyüklük, yük ve hidrofobluk göstergeleri açılarından evrilmiş tipik proteinlerin tipik özelliklerini taşıyan rastgele proteinler oluşturacak doğrultuda yanlılıklar oluşmasını sağlamak yararlı olabilir. Son olarak da, çoğu zaman dizi kütüphaneleri oluşturmak da yararlı olabilir; bu kütüphaneler yalnızca hazır kesimler sağlamaz, aynı zamanda parçalara ayırma ve rekombinasyonu da kolaylaştırarak hem seçilime tabi dizilerin çeşitlenmesini sağlar hem de engebeli moleküler sahalardaki uyarlanımsal arayışlarda rekombinasyonun kullanımını kolaylaştırır. Bu konularda mevcut başka bazı seçenekler de var.

Altmış dört üçlü kodondan üçü durdurma (stop) kodonları. Bu nedenle, dört nükleotidli (A, T, C ve G) rastgele polimerler oluşursa durdurma kodonları arasındaki ortalama mesafe yaklaşık 21 aminoaside çıkacaktır. Bu problemin çözüm olanaklarından birinde (Ballivet ve Kauffman 1987, 1989) çift iplikli küçük oligomer kümeleri kullanıldı; bunlar ikili olarak birbirlerine bağlandığında, bütün okuma çerçevelerinde stop kodonu olmaksızın 20 aminoasidin hepsini her iki yönde kodlayabiliyorlar. Bunun basit bir örneğinde çift iplikli özgül altı oktamer restriksiyon enzim bağlayıcının kullanılması temel alınıyor: EcoR1, Pst1, HindIII, Nde, Clal ve SalI. Restriksiyon enzim bağlayıcılar sekiz ile 12 nükleotidi kapsayan ve içsel bir diad simetrisi olan çift iplikli DNA oligomerlerinden oluşuyor; bunlar her biri aynı zamanda özgül bir endonükleazın kesilme noktasını oluşturdukları için yararlılar.

Şekil 4.5'te bu gibi bağlayıcı kopolimerleri klonlamanın pratik bir yöntemi gösteriliyor. Rastgele bir bağlayıcı karışımında künt uçlar birbirine bağlanıyor (künt uç ligasyonu), bu bağlayıcılardan birine denk düşen bir restriksiyon enzimiyle kısa bir süre kesim yaptırılarak sarkık uçlar oluşması sağlanıyor, standart bir agaroz jel üzerinde farklı boyutlardaki sınıflar birbirinden ayrılıyor, istenen boyutlardaki parçalar ayrıştırılıp daha önce aynı restriksiyon enzimiyle kesilmiş bir konak vektöre bağlanarak tamamlayıcı sarkık uçlar oluşturuluyor. Böylece daha sonraki analizlerde kullanılmak üzere –her biri rastgele farklı bir bağlayıcı kopolimer içeren ve klonlama bölgesine eklenecek yeni bir peptidi kodlayabilen– plazmid ya da viral DNA moleküllerinden oluşan bir açık okuma çerçevesi elde ediliyor. Bu işlemin pratik bazı avantajları var. Daha önce oluşturulmuş bağlayıcı kopolimerlerin 3′ ve 5′ uçlarındaki belli bir bağlayıcı kendisine denk düşen bölgeye klonlanıyor, böylece açık okuma çerçevesinde daha sonra olduğu gibi kesilip alınabilecek yeni genler oluşturulabiliyor. Ayrıca, az sayıda bağlayıcı türünü kapsayan bağlayıcı kopolimerlerde içsel tekrarlamalı motifler var. Bu sayının az olması sayesinde rekombinasyon aracılığıyla yeni gen dizilerinin *in vivo* mutagenezinde kullanılabilecek basit ve kolay bir yöntem elde edilmiş oluyor. İki virüs bir konak hücreyi birlikte enfekte ettiklerinde, genellikle homolog DNA dizileri arasında rekombinasyon gerçekleşir. Homolog rekombinasyon gerçekleşebilmesi için 12 ile 20 nükleotidi kapsayan bir bölümün birbirinin aynı olması gerekir. Her bir bağlayıcı sekiz nükleotid uzunluğunda olduğu için, iki farklı virüste bulunan rastgele iki farklı kopolimerde birbirinin aynı iki bağlayıcıyı kapsayan bir dizinin varlığı rekombinasyon için yeterli olacaktır. Nitekim, rastgele yeni bir genin iki noktasındaki ardışık iki bağlayıcının varlığı o dizi içinde rekombinasyon gerçekleşmesini mümkün kılıyor.



Şekil 4.5 *Yalancı rastgele DNA kodlama dizilerinin klonlanması. Restriksiyon enzim bağlayıcılarını içeren bir karışıma künt uç ligasyonu uygulanıyor; restriksiyon enzimlerinden biriyle kesim yapılıyor; diziler bir agaroz jel üzerinde boyutlarına göre birbirinden ayrılıyor; kesilmiş diziler lambda–gtl1 gibi bir vektörde aynı restriksiyon enzimiyle kesilerek hazırlanmış bir klonlama bölgesine bağlanıyor; vektör in vitro yöntemle her biri bir yalancı rastgele kodlama dizisi içeren enfeksiyöz viral parçacıklar içine paketleniyor; E. coli konak hücreleri enfekte edilerek litik ya da lizogenik fazlarda yeni kodlama dizilerinin ekspresyonu sağlanıyor.*

Laboratuvarımızda bu işlemler verimli sonuç verdi ve 10^{10} dolaylarında yeni geni kapsayan bir kütüphane oluşturuldu. Bu diziler lambda–gtl1 vektöründeki beta galaktosidazın EcoR1 bölgesine klonlandı. Bu vektörü kullanarak, vektörlerin yüzde 80'inden fazlasında beklenen uzunluk dağılımlarında DNA dizisi eklentileri bulunduğunu doğruladık. Beta galaktosidaza karşı antikor probları eklenmiş "western blot" yöntemiyle de bu deneysel dizilerin eklenmiş aminoasitleri içeren beta–galaktosidaz proteinlerini kodladığını doğruladık. Yaban tipte beta galaktosidaz proteinine yeni diziler eklenerek füzyon proteini yaratmanın enzim işlevini azaltması ya da ortadan kaldırması beklenirdi. Sonuç bir bakıma şaşırtıcıydı ve renkli deneysel dizilerimizin yaklaşık yüzde 20 ile 30'unda renkli gösterge plaklarında düşük düzeyde enzim aktivitesi gözlemleniyordu. Uygun okuma çerçevesinde DNA dizisi eklentilerinin yalnızca yaklaşık yüzde 33'ünün beta galaktosidaz geninin akış yönündeki bölümünden ayrılması beklendiğine göre, bu sonuçlar çerçeve içi eklentilerin çoğunun füzyonla oluşmuş bu enzim sisteminde var olmaya devam edebilmek için hiç değilse düşük bir enzim aktivitesine izin verdiğini düşündürüyor. Ayrıntılı western blot incelemelerinin çoğu bunu destekliyor. *E. coli* içinde sentezlenen yabancı proteinler konak hücre enzimleri tarafından yıkılıyor. Zayıf beta galaktosidaz aktivitesi gösteren füzyon proteinleri aktivite göstermeyenlerden belirgin ölçüde daha fazla yıkıma uğruyor. Bu da eklentileri çerçeve içinde kalan, bu nedenle daha az yıkıma uğrayanlarda aktivite olacağını, aktivite olmayanlarda eklentilerin çerçeve dışında kaldığını, bunun sonucunda da daha kolay yıkıldığını ileri süren hipotezle uyumlu bir gözlem.

Bağlayıcılarla üretilen bu tür kütüphaneler uygulamaları kolaylaştırıyor. Ayrıca, *in vivo* ya da *in vitro* rekombinasyon kapasitelerinin olması sayesinde, bunlar çeşitliliğin daha da artmasına olanak veriyor. Bu bağlayıcı tekniğinin sunduğu avantajlar açık. Günümüzde bu kütüphanelerin katalitik ve ligand bağlayıcı işlevlerde oynayabileceği roller araştırılıyor.

Stop kodonu problemini ele alan bir başka yaklaşım da belli üçlüler kullanılarak rastgele sıralamayla her bir aminoasit ya da toplam 400 aminoasit çifti ya da 8000 aminoasit üçlüsü için rastgele kodlama dizileri üretilmesi olabilir. Örneğin, her bir aminoasit için fazladan tekrar kodonları arasından konak hücre tarafından kullanılanlar tercih edilerek seçilen bütün sıralı üçlüleri kapsayan 8000 kodon üretilip klonlanabilir. Bu dizilerin bir yönünde ve çerçevesinde açık okuma çerçeveleri olacak, ama geriye kalan yönlerde ve çerçevelerde stop kodonları bulunacaktır. Stop kodonu sorununa bir başka yaklaşımda (Scott ve Smith 1990) ise bir üçlü kodonun ilk iki pozisyonunda rastgele nükleotidler, üçüncü pozisyonda ise yalnızca C ya da A kullanılıyor. Bununla ilişkili bir yaklaşımı temel alan Mandecki (1990) ortalama molekül kütlesi 30 kDa olan ve *E. coli* içinde eksprese edilebilen rastgele proteinlerden oluşan bir kütüphane oluşturdu.

Evrilmiş proteinler ortalama yükleri, hidrofobluk dereceleri ve diğer özellikleri açısından bütünüyle rastgele aminoasit dizilerine benzemiyor. Labora-

tuvarımdaki lisansüstü öğrencilerden T. LaBean DNA dizilerinde stop kodonu sıklığını en aza indirme ve diğer bazı özellikler açısından optimum beklentileri sağlayacak yanlılıkları olan algoritmalar geliştirdi (LaBean, özel iletişim). Katlanma, katalitik özellikler, ligand bağlama ve benzeri yapısal nitelikler açısından bu türden rastgele proteinleri kapsayan bir kütüphane oluşturmaya yönelik araştırmalar halen devam ediyor (LaBean, Burr ve Kauffman 1992; LaBean, Kauffman ve Burr 1992).

Oliphant, Nussbaum ve Stuhl (1986) rastgele DNA dizileri oluşturmaya yönelik farklı bir yaklaşım öneriyorlar. Yazarlar özgül düzenleyici işlevleri olan DNA dizileri türünden konsensus dizilerini ararken rastgele DNA dizilerini kullandıklarını (Oliphant ve Struhl 1987), dolayısıyla da stop kodonu problemiyle uğraşmaları gerekmediğini belirtiyorlar.

Gelişigüzel Bir Reaksiyonu Katalize Eden Protein Seçilimi

Temel sorulardan biri gelişigüzel bir proteinin özgül bir katalitik aktivite gerçekleştirme olasılığıysa, bunu belirlemek için başvurulabilecek doğrudan yaklaşımlardan biri klonlanmış yeni genleri çok büyük sayıda konak hücrede kullanarak katalitik aktivite açısından seçmek ya da taramak olabilir. Bir çalışmada tam da bu araştırıldı (Ballivet ve Kauffman 1987, 1989). Beta galaktosidaz içermeyen, bu nedenle de tek karbon kaynağı olarak laktozla çoğalamayan mutant *E. coli* bakterileri elde etmek kolay. Bu türden çok sayıda konak hücreyi her biri yeni bir gen eksprese edecek ve buna denk düşen yeni bir proteini üretecek şekilde dönüştürün. Tek başına laktoz ortamında ya da laktozun ağır bastığı bir ortamda çoğalma kapasitesi bulunanları seçmeye çalışın. Sağ kalan ve çoğalan hücreler olursa, bunlar ya yeni proteinin istenen katalitik aktiviteyi gerçekleştirebildiği hücrelerdir ya da konak hücre genomu mutasyona uğramış ve beta galaktosidaz aktivitesi gösteren farklı bir enzim üretmeye başlamıştır. Beta galaktosidaz içermeyen naif mutant bakteriler yeni genle enfekte ederek bu iki durum birbirinden ayrılabilir. Hücreler yeni gen sayesinde sağ kalıyorsa bütün denemelerde iyi sonuç alınacaktır. Bu gerçekleşmiyorsa, sağ kalanlar yalnızca seyrek bazı bakteri mutantları olacaktır. Naif bakterilerin her döngüde sağ kalanlardan elde edilen yeni gen popülasyonuyla yeniden enfekte edildiği ya da yeniden dönüştürüldüğü yinelemeli döngülerde yararlı yeni genler çoğaltılır. Son olarak da katalitik aktivitenin bu yeni gene bağlı olduğu, vektörde birikebilecek bir başka mutasyonla ilişkili olmadığını göstermek gerekecektir. Bu da genellikle yeni genin kesilmesi, naif bir vektöre nakledilmesi ve beklenen aktivitenin gerçekleşmesini sağlayıp sağlamadığının gösterilmesi yoluyla gerçekleştirilebilir. Sonuç olarak bu yöntemle çok yararlı yeni genler elde edilebiliyor.

Birçok Reaksiyondan Herhangi Birini Katalize Edebilen Bir Protein Taraması

Her bir peptidin tek bir özgül reaksiyonu katalize etmesini beklemek, protein uzayında katalitik kapasitelerin dağılımına ilişkin analizleri gereksiz yere sınırlandırmak anlamına gelir. Taramalarda ya da seçilimde farklı reaksiyon olanaklarından en çoğunu hedef almanın daha avantajlı olacağı açık. Örneğin, yeni bir proteinin laktoz kesimini katalize etmesini beklemek yerine, söz konusu proteinin bir endonükleaz işlevi görmesini ve çift iplikli bir DNA'yı iç bölgelerden birinde kesmesini bekleyebiliriz. Uzun ve sabit her çift iplikli DNA'da çok büyük sayıda bölge var. Sekiz nükleotidli bölgeleri ele alırsak, kesilebilecek $4^8 = 64$ bin potansiyel nokta olabileceğini görüyoruz. Bu durumda uzun ve özgül rastgele bir DNA dizisinde bu noktaların hepsi var ve her biri potansiyel bir kesim noktasını oluşturuyor. Radyoaktif işaretleme yapılan bir dizi potansiyel protein katalistlerini içeren bir karışıma tabi tutularak, agaroz jelde kesilmiş DNA parçaları analiz edilirse, bütün bu kesim noktalarının birbirine paralel dizildiği görülecektir. Aynı şekilde, sistemdeki farklı birçok noktada ligand bağlayıcı kapasite ve katalitik aktivite açısından paralel seçilim ve taramalar yapmak da mümkün. Örneğin, penisilin yalnızca bölünmekte olan bakterileri öldürüyor. Bu durumda, her biri yeni bir proteini eksprese eden geniş bir bakteri kütüphanesine penisilin uygulandığında, çoğalma açısından gerekli birçok işlemden herhangi birine müdahale eden bir yeni proteine sahip olan bakteriler hayatta kalacak, diğerleri ölecektir. Yeni gen yeni bir konak hücreye taşınarak, ölümü yeni proteinin önlediği gösterilebilir.

Bu işlemlerin yeni bir *eklemeli mutagenez* analizi yöntemi oluşturduğuna dikkat etmeliyiz. Bir virüse ya da bir hücreye yeni genler ekleyip özgül herhangi bir işleve müdahale ederek, o işlevi yerine getiren bileşenleri araştırmanın yeni bir yolunu elde etmiş oluyorsunuz. Yeni proteinin işe yaramasının virüs ya da hücre içindeki normal kontrol sisteminin bazı bileşenlerine bağlanması, onların kesilmesini sağlaması ya da onlarla etkileşime girmesi sayesinde mümkün olduğu varsayılıyor.

Bütün Katalitik Görevler İçin Bir Enzim Taslakları Alet Takımı Düşünülebilir mi?

Önceki bölümde katalitik görev uzayı fikrini ileri sürmüştüm. Nasıl ki bağışıklık sisteminde biçim uzayındaki yumakları kaplayıp bu uzayı doyurmaya yeterli antikor çeşitliliği olabiliyorsa, pekâlâ katalitik görev uzayında da bu uzayı kaplayıp doyurmaya yeterli enzim çeşitliliği olabilir. Bağışıklık yanıtının olgunlaşma süreci uyarlanımsal tırmanmanın bir antikor taslağıyla başlayabileceğini, daha sonra bu taslağın incelip gelişerek söz konusu epitopa uyduğunu düşündürüyor. Katalitik antikorların geçici hal reaksiyonlarını tamam-

layıcı işlev gördüğü keşfedildi. Bütün bunlar bizi sınırlı sayıda enzim taslağı oluşturulabileceği ve gerekli herhangi bir katalitik görev için adayların seçilim süreçlerinde inceltilip geliştirilebileceği düşüncesine götürüyor. Bu kuşak seçimi işlemi antikor moleküllerinin çeşitli bölgelerine rastgele DNA'ların klonlanması yoluyla gerçekleştirilebilir; böylece elimizde antikorların evrilmiş kapasitelerini kullanarak bağlanacak antikor çeşitliliği yaratacak *in vitro* bir araç olacaktır. Bir seçenek de bütünüyle yeni proteinlerden evrensel bir alet kutusu oluşturmak olabilir. Her iki durumda da bu türden 10^6 ile 10^9 dolaylarında sekans yeterli olacaktır. Keşif, analiz ve işleme olanakları açısından bunların ulaşılmaz sayılar olduğu artık hiç de söylenemez.

Geçtiğimiz dönemde Huse, Sastry ve arkadaşları (1989) tam da bu yaklaşımı benimsediler. Araştırmacılar lambda fajında bir kombinatoryal V_L ve V_H kütüphanesi oluşturdular. Çalışmada KLH'yle bağlantılı *p*–nitrofenil fosfonamidat antijeni ile bağışıklanmış farelerden elde edilen ve Fab parçalarını kodlayan mRNA'lar kullandılar. Dalak hücrelerinden ya da hibridomalardan elde edilmiş mRNA'ları polimeraz zincir reaksiyonuyla (PCR) çoğalttılar, VL dizilerini bir kütüphaneye, V_H dizilerini de ikinci bir kütüphaneye klonladılar, ardından da bunları kombinatoryal yöntemle birleştirerek en az 10^8 çeşidi kapsayan bir mastır kütüphane oluşturdular. Ağır ve hafif zincir dizilerini yeniden izole ederek yeni kombinasyonlarla birleştirip klonlama yoluyla bu faj kütüphanesinin çeşitliliğini artırmak mümkün. Görüldüğü gibi, araştırmacıların yaklaşımı bu açıdan bağlayıcılarla rekombinasyon uygulamalarına benziyor. Çeşitliliği artırmak için CDR'lerde bağlanma afinitesi üzerinde ayrıntılı bir kontrolle uygulanan yoğun mutageneze başvurmak da mümkün. Öte yandan, çeşitlilik PCR reaksiyonu aracılığıyla gerçekleştirilen ilk çoğaltmalar sırasında oluşan kopyalanma hataları sonucunda da artabilir; görüldüğü gibi bu gibi hatalar da klonlama öncesinde stokastik çeşitlilik yaratabiliyor. Yazarlar bu sistemi katalitik antikor bulmada kullanmayı öneriyorlar. Doyuma ulaşabilen katalitik görev uzayı kavramı doğruysa, bu sistemin kendisi doğrudan içinden seçim yapılabilecek evrensel bir alet kutusu oluşturuyor.

Biçimle İlgili Gereksinimler

Rastgele peptidlerin ya da polipeptidlerin kaçta kaçı stabil bir biçimde katlanacaktır? Bu oran peptid uzunluğuna göre nasıl değişir? Stabil olmayan bir biçimde katlanan bir peptidle işe başlar, sonra da bu peptid üzerindeki bazı noktaları mutasyona uğratacağımız bir uyarlanımsal evrim tetikleyerek daha düzgün katlanan varyantlar üretirsek, iyi katlanmış peptidler ya da daha büyük polipeptidler, hatta proteinler elde edebilir miyiz? Bunların yanıtını kimse bilmiyor. Oysa bunlar çok temel sorular. Bu soruları doğrudan uzunluğu, genetik yapısı ya da kimyasal yapısı önceden tanımlanmış çok sayıda rastgele peptid üretip, sonra da bunları çeşitli yöntemlerle biçim açısından inceleyerek

yanıtlamak mümkün. Örneğin, bu soruyla ilgili görüşünü dile getiren Richardson (kişisel iletişim) en basit yaklaşımın rastgele peptidlerden oluşan böyle bir karışıma denatürasyonlu ya da denatürasyonsuz jel elektroforezi uygulamak olduğunu belirtiyor. Polimerlerin bir bölümü katlanırsa, bunların denatürasyon koşullarındaki göç örüntülerinin denatürasyon uygulanmayan koşullardaki örüntülerden farklı olması beklenecektir. Yoğunluk dağılımında kayma gözlemlenen bölüm katlanma gerçekleşen fraksiyon olacaktır. Rastgele peptid ya da protein karışımlarında kullanılabilecek farklı kütle (bulk) yöntemleri arasında dairesel dikroizm (iki renklilik) ve hidrojen alış verişi de bulunuyor. Özgül herhangi bir peptid için kullanılabilecek, nükleer manyetik rezonans, hatta proteini kristalleştirmeye çalışmak gibi diğer bazı fiziksel teknikler de var. Gerektiği gibi katlanmış peptidler ya da polipeptidler elde etmeye yönelik uyarlanımsal evrime hafif bazı katlanma belirtileri gösteren özgül bir diziden başlayarak mutasyon–seçilim yoluyla uyarlanımsal yürüyüş devam ettirilebilir (LaBean, Kauffman ve Burr 1992).

Biçim Uzayına Eşleme ve Pratikte Bunun Gelişigüzel Biçimlerin Taklidi Açısından Önemi: Yeni İlaçlar ve Aşılar

Daha önce belirtildiği gibi, temel sorunlardan biri biçim özelliklerinin bütün organik molekülleri kapsayan bir kümede nasıl dağıldığı sorusu. Tersten dile getirirsek, organik moleküller biçim uzayında nasıl eşleniyor? Proteinler karbonhidratları ve diğer epitopları taklit edebildiğine göre, rastgele proteinleri kullanarak bunların biçim uzayında nasıl eşlendiğini belirlemek, genel olarak biçim uzayında organik molekül eşleme doğrultusunda bir adım olabilir.

Bu soruyu yanıtlamak için makul bir yaklaşım özgül bir monoklonal antikor molekülü yardımıyla bütünüyle yeni muazzam sayıda küçük peptidi tarayarak bu antikor molekülüne bağlananları saptamak, daha sonra da pozitif çıkan peptidlere mutasyon uygulayarak her birinin bulunduğu ortamda söz konusu monoklonal antikora bağlanma afinitesinin nasıl bir değişkenlik göstereceğini incelemek olabilir. Böylece protein uzayının geniş bölgelerine ait örnekleri temsil eden bütünüyle farklı yeni peptidleri inceleyerek, birbirinden oldukça farklı primer dizilerden aynı monoklonal antikora bağlanabilen peptidler oluşup oluşmayacağı test edilebilir. Yani, protein uzayında dağılmış halde bulunan bulutları, biçim uzayında hepsi aynı yumağa denk gelecek tarzda eşlemeye başlamamıza olanak veren hayli verimli bir yöntem elde etmiş oluruz. Somut bir örnek verirsek, bir dizi uzayında örgütlenmiş, tek bir aminoasidi diğerlerinden farklı komşu peptidlerden oluşan $20^6 = 64 \times 10^6$ heksamerin hepsini kapsayan kümeyi ele alabiliriz. Monoklonal antikora bağlanan bulutlar bu uzayda bir yumak oluşturacaktır.

Daha sonra, farklı monoklonal antikorları kullanarak, heksamer uzayında belli bir antikora bağlanmış bulutla bir diğer antikora bağlanmış bulut ara-

sındaki örtüşmeleri eşlemeye başlayabiliriz. Her bir antikor molekülüne bağlı peptid kümeleri biçim uzayında tek bir yumakta eşlendiği için, bu örtüşmelerin antikor molekülleri arasındaki sıralanma ilişkisini ortaya koyması beklenecektir. Örtüşmeler hangi antikor moleküllerinin uzaydaki komşu biçimlerin tamamlayıcısı olduğunu tanımlıyor. Böylece aynı bilgi hangi biçimlerin birbirine komşu olduğunu değerlendirmede de kullanılabilir. Somutlarsak, antikor molekülleriyle bağlanmadaki örtüşmeler, heksamer uzayında yer alan ve her biri biçim uzayındaki bir yumağa denk düşen bu bulutlardan hangilerinin biçim uzayında birbirine komşu olduğunu tanımlıyor. Sonuç olarak biçim uzayına eşlemelerde bu gibi yumakları kullanmak mümkün olabilir. Bunun kadar önemli bir nokta da, bu uzay yardımıyla her bir biçime ait biçim tamamlayıcısının uzayda nerede olduğunu görmenin mümkün olması. Bu bilgi kullanılarak biçim uzayında bir biçime bağlı antikordan başlayan yürüyüşte aradaki biçimlerden ilerleyerek bir başka biçime bağlı antikora nasıl ulaşılabileceğini anlamaya çalışabiliriz. Herhangi bir antikor dizisi ya da bir başka bağlayıcı molekül açısından aradaki bu biçimler ardışık protein ligandlarıyla temsil edileceği için, uzayda hangi epitop hedefleri üzerinden ilerleneceğini belirlemek mümkün olacaktır. Bu bilgi katalitik antikorların –ya da diğer dizilerin– ilgilenilen yeni reaksiyonlara doğru uyarlanımsal evrimini yönlendirmeye yararlı olabilir.

Bu gibi deneyler yeni ilaçlar ve aşılar için de potansiyel kaynaklar oluşturuyor. Bir biçim uzayında tamamlayıcı biçimler kavramı ve birbirinden çok farklı moleküllerin aynı lokal biçime sahip olabileceği olgusu bize açıkça diğer organik moleküllerin biçimini taklit edebilecek proteinler bulmanın mümkün olabileceğini gösteriyor. Bu doğrultuda şöyle doğrudan bir yaklaşım benimsenebilir. İlgilendiğimiz gelişigüzel bir molekülü, örneğin bir hormonu ele alalım. Bağışıklama yoluyla bu hormona karşı poliklonal ya da monoklonal antikorlar elde edelim. Her antikor hormon üzerindeki belli bir epitopun tamamlayıcı biçimine sahip olacaktır. Antikor moleküllerini kullanarak tarama yoluyla geniş bir yeni peptid kütüphanesi oluşturalım. Antikor molekülleri tarafından bağlanan her peptid başlangıçtaki hormona benzer özelliklere sahip olacaktır. Dolayısıyla bu peptidlerin her biri hormonla ortak özellikleri nedeniyle hormonun eylemini taklit etmeye aday olabilir. Ve antijen bir hormonsa, peptidler bu antijenin reseptörlerine bağlanarak antagonist (reseptörü aktive etmeyerek etkisiz kılan) ya da agonist (reseptörü aktive edici) etki gösterebilir, hormonu modüle edebilir ya da taklit edebilir. Böyle bir peptid bir ilaç adayıdır. Başlangıçtaki antijen bir patojene karşı koruyucu bir antijense, bu ilk antijenin biçimsel özelliklerini taklit eden yeni peptidler aşı adayları olacaktır (Ballivet ve Kauffman 1987, 1989; Parmley ve Smith 1988; Scott ve Smith 1990).

Bağışıklık sistemi de bunun gibi benzer (mimetik) proteinleri bulup geliştirmeyi ustalıkla başarıyor. Antijene bağlanan birinci sıradaki antikor molekülleri antijenin biçimsel tamamlayıcıları. Bu antikorlar antijen hizmeti görerek birinci sıradaki antikorlara bağlanan ikinci sıradaki antikorları üretiyorlar.

İkinci sıradaki antikorlardan bazıları başlangıçtaki antijenin biçimini taklit eden biçimlere sahip oluyorlar: anahtar–kilit–anahtar (Jerne 1974, 1984; Bruck, Co vd. 1986). İkinci sıradaki antikorların antijenin biçimini taklit ettiklerini gösteren deneylerde, birinci sıradaki antikorun hem antijene hem de ikinci sıradaki antikora aynı noktadan bağlandığı ortaya konuluyor.

İkinci sıradaki antikorlar ilk baştaki antijenin biçimini taklit etmekle kalmıyorlar, günümüzde bu antikorların antijen işlevini hangi noktada taklit ettiklerini gösteren örnekler bulunuyor. Bu örnekler arasında biyolojik reseptörleri taklit edenler de var (Gaulton ve Greene 1986). Diğer bazı durumlarda ilk antijen insülin hormonu, ikinci sıradaki antikor da insüline verilen yanıtları indükleyebiliyor. Dahası, artık elimizde ikinci sıradaki antikorların primer antijen niteliğindeki proteinlere karşı (Bluestone, Sharrow vd. 1981), hatta primer antijen niteliğindeki karbonhidratlara karşı (McNamara, Ward ve Kohler 1984; Stein ve Sonderstrom 1984; Sacks, Kirchhoff vd. 1985) aşı işlevi gösterdiğini ortaya koyan heyecan verici örnekler var. Belirleyici önem taşıyan bu sonuç hiçbir kuşkuya yer vermeksizin, kimyasal açıdan farklı türde polimerlerin –proteinlerin ve karbonhidratların– aynı lokal biçime sahip olabileceğini ortaya koyuyor.

Çeşitlilik düzeyi 10^8 olan bağışıklık sistemi, karbonhidratları ve proteinleri kapsayan bir biçim uzayında esas olarak V bölgesindeki rastgele DNA dizileri aracılığıyla tamamlayıcı biçimleri nasıl kullanıyorsa, aynı şekilde bütünüyle yeni mimetik proteinler bulmak da mümkün olabilir. Gelişigüzel bir epitopun hafif bir afiniteyle gelişigüzel bir antikora bağlanma olasılığı yaklaşık 10^{-5} (Press ve Klinman 1974). Her yeni protein tek bir epitop sunuyorsa, bu durumda bir milyondan daha azıyla gelişigüzel bir antijene karşı bir monoklonal antikorla çapraz reaksiyona girecek bazı yeni proteinler elde etmek mümkün.

İkinci hesaplama ise, bir protein taklidi (mimik) bulabilmek için taranması gereken protein sayısının da buna yakın olduğunu gösteriyor. Bir protein epitopunun parçaları olan peptid heksamerler üzerine çalışmalarda (Geysen, Barteling ve Meloen 1985; Geysen, Rodda ve Mason 1986, 1987; Getsoff, Geysen vd. 1987) antikora bağlanabilen 100 dolaylarında varyant saptandı. Gerçekleşmesi mümkün olan heksamer sayısı $20^6 \approx 64$ milyon olduğuna göre, bu sonuçlar belli bir antikora bağlanabilen taklit (mimetik) bir peptid bulabilmek için yaklaşık 640 bin (10^6'dan biraz daha az) rastgele heksamerin taranması gerektiğini düşündürüyor.

Scott ve Smith (1990) ve Cwirla ve arkadaşları (1990) geçtiğimiz dönemde böyle taklit peptidler bulmayı başardılar. Her iki grup da rastgele heksapeptidler kodlayan dizileri ipliksi fUSE5 faktörünün protein kılıfına klonladılar. İstenen determinantı taşıyan faj (bakteriyofaj) antikora bağlanıyor. Bunlar afinite saflaştırması yöntemiyle bağlanmayan fajlardan ayrılarak seçiliyordu. Scott ve Smith teorik olarak $64 \times 10^6 \approx 64$ milyon heksamerin yüzde 21'ini heksapeptid DFLEKI'ye bağlanan iki özgül monoklonal antikorla taradılar ve antikorlara yüksek düzeyde afinitesi olan 19 füzyon proteini saptadılar. Bu da çapraz re-

aksiyon gösteren bir füzyon proteini saptamak için bir milyondan biraz daha fazla rastgele füzyon proteininin taranması gerektiği anlamına geliyor. Bu 19 füzyon proteininden hiçbirinin DFLEKI ile aynı olmadığına dikkat etmek önemli. Aslında yeni dizilerin ortalama üç pozisyonda farklılık gösterdiği gözlemleniyor. Bu gibi diğer durumlarda da gözlemlendiği gibi, DFLEKI'yi taklit etme açısından bütün füzyon proteinlerinin farklı lokal optimumlara giden yollar üzerinde yer aldığı tahmin ediliyor. Cwirla ve arkadaşları (1990) aynı faj sistemini kullanarak beta endorfinin *N* terminus noktasına karşı geliştirilmiş bir antikora bağlanabilecek füzyon proteinlerini seçtiler. Yaklaşık 3 x 10^9 füzyon proteinini taradıklarında çapraz reaksiyon gösteren 51 protein saptadılar. Bunların hiçbiri bilinen beta endorfin ligandlarından herhangi birine benzemiyordu. Hepsinin *N* terminus noktası olması ve 48'inde buna komşu bir glisin bulunması dışında, bu füzyon proteinlerinin hepsi birbirinden farklıydı.

Uygulamada bir başka önemli nokta da, günümüzde artık biyolojik açıdan aktif olan bilinmeyen moleküllerin biçimini, buna bağlı olarak da etkilerini taklit etme olanağımızın bulunması. Bu yalnızca yeni ilaç ve aşı bulmada yardımcı olabilir. Örneğin, aşı üretiminde kullanılan çağdaş moleküler biyoloji tekniklerinde patojenin koruyucu antijeninin bir parçasını kodlayan DNA bölgesinin klonlanması temel alınıyor. Klonlanan bu protein parçası daha sonra bağışıklamada kullanılıyor. Bu yolla parlak sonuçlar elde edilebiliyor, ama bu yöntem antijenin hiç değilse bir protein olmasını, karbonhidrat ya da bir başka molekül tipi olmamasını gerektiriyor. Ayrıca hem patojenin, hem koruyucu antijenin, hem de onu kodlayan genin saptanması gerekiyor. Buna karşılık, koruyucu antijenin biçimini taklit eden yeni proteinler bulmaya yönelik çabalarda, ilkesel açıdan patojenin ya da kodlayıcı genin bilinmesi gerekmediği gibi, koruyucu antijenin protein olmasına da gerek yok. Gereken tek şey koruyucu antijene karşı antikorlar ve bunların çok geniş ölçekte yeni bir protein grubunda tarama yapmaya elverecek miktarda olması. Böyle antikorlar varsa, mimetik proteinler bulmak mümkün olacaktır. Bu da ilkesel açıdan bakıldığında, patojenin bile henüz tanınmadığı koşullarda enfekte bir bireyden elde edilmiş antikorlar kullanılarak hastalıklara karşı aşı geliştirilebileceğini gösteriyor! Günümüzde pratik olmadığı gerekçesiyle aşı üretilmesini sağlamanın hayli güç olduğu birçok nadir hastalık açısından bunun anlamı büyük. Ayrıca, otoimmün hastalıklarda kişiye özel tedavi geliştirme olanaklarını da düşünebiliriz: Hastanın kendi otoimmün serumunu kullanarak mimetik proteinler elde edilebilir, daha sonra bunlar otoimmün antikorlara bağlanıp onları yok edecek ilaç adayları olarak kullanılabilir. Scott ve Smith (1990) birbirlerinden bağımsız olarak buna benzer görüşler geliştirdiler.

Uygulamalı moleküler evrimde özgül hücresel ya da biyokimyasal hedeflere, örneğin DNA düzenleyici noktalara bağlanan yeni proteinlerin evrilmesini sağlamaya yönelik işlemler de kapsanıyor (Ballivet ve Kauffman 1987, 1989). Scott ve Smith'le aynı faj sistemini kullanan Devlin, Panganiban ve Devlin (1990),

daha önce herhangi bir protein bağlama aktivitesi bilinmeyen streptavidine bağlananları aramak için 2 x 10^7 fajı taradılar; faj isteminde bu kez rastgele 15 aminoasit kodlanmıştı. Araştırmacılar bağlanan dokuz füzyon proteini saptadılar; bunların hepsinde dört amino gruplu bir konsensus dizisi vardı ama diğer özellikleri birbirinden çok farklıydı. Gelişigüzel moleküler hedeflere bağlanan yeni proteinleri bulma ve mükemmelleştirme kapasitesi yakın bir gelecekte tıpta ve diğer uygulamalarda büyük ilgi toplayacak bir alan gibi görünüyor. Örneğin, özgül viral ya da hücresel genlerin transkripsiyon ya da translasyonunu düzenleyebilen proteinlerin bulunması ve bunların mutasyon ve seçilimle mükemmelleştirilmesi, immün sistem bileşenlerine bağlanarak aktivitelerini değiştirebilen proteinlerin evrilmesinin sağlanması ve bu gibi bağlanma özellikleri yardımıyla biyosensörler geliştirme yolunun açılması beklenebilir.

Otokrin Geribildirim Döngüsünü Kapatarak Mimetik Proteinlerin Seçilmesi

Mimetik protein bulmaya yönelik tarama işlemleri işe yarıyor, ama *seçici* işlemler daha yararlı olacaktır. Seçici işlemlerde gelişigüzel bir hormon ya da patojen antijenini taklit eden bir proteinin sentezini gerçekleştiren hücreye, seçici bir avantaj sunulması hedefleniyor. Bu soruna genel bir yaklaşım olarak otokrin geribildirim döngülerinin kapatılması temel alınabilir (Kauffman, patentler beklemede). Birçok hücrede özgül büyüme faktörleri için reseptörler var. Örneğin, birçok hücrenin yüzeyinde epidermal büyüme faktörü (EGF) için böyle reseptörler var ve hücre yalnızca bu faktör varsa çoğalıyor. Ama EGF peptid yapıda küçük bir hormon. EGF sentezleyen ve bu hormonu *ortama salan* bir hücrenin kendisinde de EGF reseptörleri olduğunu varsayalım. Bu durumda salınan EGF'ler kendilerini salan bu hücrenin yüzeyindeki reseptörlere bağlanacak ve hücreyi sürekli bölünmeye teşvik edecektir. Buna otokrin geribildirim döngüsü adı veriliyor. Nitekim kanser başlangıcında sık sık bu türden kendi üzerine kapanan döngüler rol alabiliyor (Sporn ve Todaro 1980).

EGF'yi taklit eden rastgele bir peptid bulmak istediğimizi varsayalım. DNA kodlayan rastgele parçalardan oluşan bir kütüphane yardımıyla, her birimde bir sinyal peptidini kodlayan dizi ve ona komşu rastgele bir kodlama dizisi bulunan bir vektör ekspresyonu kütüphanesi oluşturalım ve bu kütüphaneyi yüzeyinde EGF reseptörleri bulunan hücrelere dönüştürelim. Hücreleri yalnızca EGF içerenler çoğalacak şekilde inkübe edelim. Bu durumda dönüştürülmüş herhangi bir hücre tarafından salınan EGF taklitçisi peptidler o hücrelerin kendi yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak hücrenin çoğalmasını tetikleyecektir. Bu da EGF'yi taklit eden peptidleri arayan bir seçici işlem sağlar. Çoğalan her hücrede EGF'yi taklit eden rastgele bir peptidi kodlayan bir gen olur. Nitekim bu süreç uygulamada da gösterildi. Stern, Hare ve arkadaşları (1987)

EGF salan bir vektör oluşturdular, bu vektörü EFG reseptörleri olan hücrelere taşıdılar ve bu hücrelerde EGF salımı başladığını, otokrin döngünün kapandığını ve hücrenin çoğaldığını gösterdiler.

Otokrin geribildirim döngülerinin kapanmasının, hücre bölünmesini uyaran özgül bir büyüme faktörünü taklit eden bütün proteinlere genelleştirilebilecek bir süreç olduğu açık. Dolayısıyla, bu işlemin en heyecan verici potansiyel kullanım alanlarından biri bağışıklık sistemindeki B lenfositleriyle ilgili olanı. Her B hücresinin gelişim sürecinin erken evrelerinden itibaren saldığı antikor molekülü hücre zarı üzerine yerleşiyor ve özgül bir büyüme faktörüne özgü bir reseptör oluşturuyor; antikor molekülüne bağlanacak antijen işte bu faktör oluyor. Yani antijen aynen EGF gibi davranıyor; her biri özgül bir reseptöre bağlanıyor ve hücre bölünmesini tetikliyor. Dolayısıyla, genel olarak gelişigüzel biçim taklitçileri seçmeye yönelik şöyle bir yaklaşım benimsenebilir: Gelişigüzel bir X epitopunu taklit etmek için X ile bağışıklama yapalım ve yüzeyinde anti-X reseptörleri bulunan olgunlaşmamış B lenfositleri elde edelim. Bu anti-X lenfosit popülasyonunu her biri rastgele farklı bir proteinin salınmasını tetikleyecek vektörlerden oluşmuş bir kütüphaneye taşıyalım. X'i taklit eden her protein X salımı yapan hücrenin yüzeyindeki antikor reseptörüne bağlanacak ve hücrenin bölünmesini tetikleyecektir. Bu yöntemle çoğalan B hücrelerinde X'i taklit eden proteinleri kodlayan genler bulunacaktır. Daha genel bir yaklaşımda da, bazı B hücrelerinin uyarılması için bu hücrelere makrofajlar gibi antijen sunan hücreler tarafından antijen sunulması gerekmesi temel alınabilir. Bu makrofajlar dönüştürülerek her birinin sunum için farklı rastgele bir proteini işlemesi sağlanır, bu makrofajlar anti–X antikorları olan olgunlaşmamış B hücreleriyle birlikte kültüre tabi tutulur, hangi B hücrelerinin çoğaldığı gözlemlenir ve daha ileri analizler için de bu B hücrelere komşu makrofajlar seçilir.

Yararlı DNA ve RNA Dizilerinin Taranması

Uygulamalı moleküler evrim yararlı DNA ya da RNA dizilerinin evriminin sağlanmasına yönelik işlemleri de kapsıyor (Ballivet ve Kauffman 1987, 1989). Örneğin, Horwitz ve Loeb (1986; inceleme için bkz. Horwitz ve Loeb 1988) tetrasiklin direnci plazmid pBR322 geninin – 35 promotör bölgesinin merkezinde yer alan 16 ya da 19 baz çiftinin yerine, kimyasal ve enzimatik sentez yoluyla elde edilmiş rastgele DNA dizilerini geçirdiler ve böylece her bir molekülünde farklı tek bir dizi bulunan bir plazmid DNA popülasyonu oluşturdular. Yazarlar *E. coli*'ye transfeksiyon ve tetrasiklin ortamında seçilim ardından, mümkün olan 3×10^{11} dizi arasından promotör aktivitesi olanları seçtiler. Daha sonra Oliphant ve Struhl (1987) da benzer deneyler yaptılar. Elde edilen 170 aktif dizi arasında bulunan konsensus dizisi, bilinen 263 doğal promotör varyantından farklıydı. İlginç olarak, en güçlü promotörler konsensus dizisi kökenlilerdi.

Bir başka girişimde de bir protein hedefine bağlanabilen tek sarmallı RNA ya da DNA dizileri seçiliyor ve çoğaltılıyor. Bu yöntemde tek sarmallı bir RNA ya da DNA karışımının hedeflenen proteinle inkübe edilmesi, daha sonra bu karışımdan nitroselüloz afinitesine göre bu gibi polinükleotid protein komplekslerinin seçilmesi, ardından da seçilmiş RNA ya da DNA dizilerinin çoğaltılması temel alınıyor (Ballivet ve Kauffman 1987, 1989). Örneğin, Tuerk ve Gold (1990) bu yöntemi kullandıkları güzel bir deneyde rastgele sekiz bazlı çiftler içeren, mümkün olan 65 536 tek sarmallı RNA dizisini kapsayan bir havuzdan afinite temelinde T4 DNA polimeraza bağlanabilenleri saptadılar. Araştırmacılar stokastik dizileri ürettiler, onları polimeraza bağladılar ve nitroselüloza bağlı kompleksleri seçtiler. Seçilmiş bu RNA dizilerinin ters transkripsiyon yöntemiyle DNA kopyaları oluşturuldu, kopya DNA PCR reaksiyonuyla çoğaltıldı ve çoğaltılmış DNA'nın transkripsiyonu yoluyla daha fazla RNA elde edildi. RNA dizileri daha sonra afinite saflaştırması ve çoğaltma işlemlerine tabi tutuldu. İki RNA dizisi saptandı. Birisi yaban tipte diziydi; diğeri ise yaban tipten dört noktada farklılık gösteriyordu ama polimeraza afinitesi onunla neredeyse aynıydı.

Bu yakınlarda gerçekleştirilen bir başka deneyde de Ellington ve Sjostack (1990) 100 nükleotid uzunluğunda tek sarmallı rastgele RNA dizileri yarattılar, bunları metabolik kofaktörlere benzeyen çeşitli boyalarla afinite sütunlarına uyguladılar ve birkaç boyaya bağlanabilen bazı diziler saptadılar. Yazarlar yaklaşık 10^{13} stokastik RNA dizisini taradıklarını ve boyalara bağlanan dizi havuzunun karmaşıklık düzeyinin 100 ile 1000 dizi dolaylarında olduğunu tahmin ediyorlar, ama bu sayının 100 bin diziye kadar yükselebileceğini bildiriyorlar. Araştırmacıların bağlanabilen birbirinden farklı 1000 dizi elde ettiklerini varsayarsak, başarı olasılığının 10^{10}'da 1 olduğunu söyleyebiliriz. Düşük bir tahminle, havuzda bağlanan 10^5 dizi varsa, özgül bir boyaya bağlanabilen bir RNA dizisi bulma olasılığının 10^{8}'de 1 olacaktır. Bu önemli sonuçlar gelişigüzel organik moleküllere bağlanabilen tek sarmallı RNA dizileri bulunabileceğini gösteriyor. Yazarlar bir reaksiyonun geçici halinin kararlı bir analoğuna bağlanabilenleri tarayarak yeni ribozimler bulmayı umuyorlar. RNA dizi uzaylarının antikor dağarcığı gibi enzimatik açıdan evrensel nitelikler taşıyabileceği düşünülüyor.

Deneysel evrim yoluyla elde edilmiş yeni ribozim aktiviteleri şimdiden var. Joyce (1989) özgül katalitik işlevleri olan RNA dizilerini seçerek çoğaltmaya olanak veren bir yöntem geliştirdi ve Robertson ile birlikte (Robertson ve Joyce 1990) bir ribozimin varyantları arasında, bir RNA dizisini değil bir DNA dizisini kesip ayırabilenleri seçmeyi başardılar. Ayrıca, zengin hayal gücüyle uygulamalı moleküler evrimin gücünü herkesten önce kavrayıp etkili bir biçimde savunmaya başlayan bir araştırmacı olan Eigen (1985) yıllardır RNA dizilerinin evrimiyle ilişkili çeşitli deneyler yürütüyor.

Bütün bu deneyler çeşitli açılardan çok heyecan verici adımlar. Çok dikkat çekici bir nokta da 10^8 sayısının birbirinden bu kadar farklı bağlamlarda kar-

şımıza çıkması. Katalitik görev uzayını kaplamak için gerekli enzim sayısını hesaplarken bu sayıyla karşılaştığımız gibi, biçim uzayını kaplamasını umduğumuz immün dağarcığın karmaşıklık düzeyini tahmin ederken de karşımıza bu sayı çıkıyor. Belki de 10^8'luk bir küme içindeki katalitik antikorların görev uzayını kapsayan evrensel bir enzim alet kutusu oluşturduğunu söyleyebiliriz. Tek bir monoklonal antikorla çapraz reaksiyona girebilecek proteinleri bulma olasılığı ve bu anlamda tek bir biçimi taklit etme olasılığı 10^{-6} dolaylarında; bir boyaya bağlanabilen RNA dizilerini bulma olasılığı 10^{-8} gibi yüksek ya da 10^{-10} gibi düşük bir sayı olabilir. Bütün bunlar düşük olasılıklar. Ve bu olasılıklar için taramamız gereken dizi sayısı büyük gerçi, ama bunlar bizim manipülasyon gücümüzün ya da evrim sürecinin bulup şekil verme gücünün ötesinde sayılar değil. Birbirinden yeterince farklı biçim ya da yeterince farklı katalitik görevler sayıca dizi uzayından çok çok daha küçük. Bu da işlevin düşündüğümüzden çok daha fazla tekrarlandığını ve bunlara erişimin sandığımızdan çok daha kolay olduğunu gösteriyor.

Bir kez daha bu alanda geniş kapsamlı bir uygulamalı moleküler evrim düzeyine ulaşabilmenin hiç de kolay olmadığını vurgulamak istiyorum; bu bilinen proteinlerin görevlerini geliştirme ya da değiştirme gibi daha sınırlı bir alan için de geçerli. İster katalitik antikorlarla ilgilenin, ister mutant yelpazeleri aracılığıyla yeni enzimatik işlevlerin *in vitro* evrimiyle, çok büyük sayıda mutant oluşturmanız, daha gelişmiş varyantları arayıp bulmanız ve mutasyon yoluyla engebeli uyarlanımsal sahalara tırmanmanız, rekombinasyonlar ve seçilimler yapmanız gerekecek. Görüldüğü gibi, zaman yitirmeksizin bu türden uyumluluk sahalarının yapısını derinlemesine inceleyip açıklığa kavuşturmamız gerekiyor. Ve bunun yalnızca akademik bir macera olduğu da söylenemez.

ÖZET

Bu bölümde antikor moleküllerinin bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecinde ligand bağlayıcı niteliklerindeki ve lac repressörün ligand bağlayıcı niteliklerindeki gelişmeler açısından proteinlerin uyarlanımsal evrimi konusunu ele aldık. *NK* modelini dikkate değer bir başarıyla bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecine uyguladık. Bu, ligand afiniteleri açısından uyumluluk sahalarının başlıca istatistiksel niteliklerini yansıtabilen bir model. Bu özelliğiyle de söz konusu sahaların istatistiksel özelliklerinin görece basit modellerle anlaşılır kılınabileceği fikrini destekliyor. Aynı şekilde, *NK* modelinin enzim işlevinin uyarlanımsal evrimi açısından sahaların istatistiksel özelliklerini de yansıtabileceği fikri üzerinde de durmamız gerekiyor. Dolayısıyla, proteinlerin uyarlanımsal evrimi alanında günümüzde toplanmakta olan moleküler verileri temel alan yeni bir istatistiksel teori türü gelişmesini umabiliriz. Bunlar yanında, *NK* modelinin ya da onun farklı sürümlerinin uygulamalı moleküler evrim alanında yararlı olmasını da bekleyebiliriz.

Biyolojik evrim katalitik ya da ligand bağlayıcı işlevleri gerçekleştirebilen biyopolimerlerin belirişini ve gelişimini gerektiren bir süreç. Bu gibi işlevlerin ne ölçüde ihtimal dışı olduğunu henüz bilmiyoruz. Bununla birlikte, son zamanlarda mimetik peptidlerin, yeni ribozimlerin ve organik boyalara bağlanan tek sarmallı RNA dizilerinin evrilmesi alanlarında elde edilen sonuçlar dizi uzaylarında bu işlev olasılığının sanılandan çok daha yüksek olduğunu düşündürüyor. Bu bölümde bu kapsamlı sorunla ilgili teorik ve deneysel bir çerçeveyi ele aldık.

Katalitik işlevdeki gelişme verilerini incelerken, tepeye tırmanma yoluyla belli bir görevle ilişkili bir enzimden komşu bir görev için daha iyi bir enzim elde etme doğrultusunda ortaya çıkan yeni katalitik kapasiteleri değerlendirdik.

Bu gelişmeler bizi, komşu biçimler ve komşu katalitik görevler üzerinde düşünmeye fırsat veren biçim uzayı ve katalitik görev uzayı fikirlerini geliştirmeye yönlendirdi. Katalitik görev uzayı kavramı yeni sorular sormamıza olanak veriyor. Çok farklı substratlarla gerçekleşen farklı reaksiyonlar ve ürünler aynı katalitik görev olabiliyor. Dolayısıyla, katalitik görev uzayında sınırsız sayıda reaksiyonu eşlememiz gerekiyor. Böyle bir görev uzayını veri aldığımızda, bir enzim kendisine komşu bir görevler yumağını katalize ediyor. Bu durumda protein farklılaşması komşu bir yumağı kaplamaya yönelik evrim oluyor. En çarpıcısı da, sayıları belki 100 milyon dolaylarında olabilecek sınırlı sayıda enzimin katalitik görev uzayını doyurabilecek evrensel bir enzim alet kutusu oluşturması mümkün.

Geçtiğimiz yıllarda bir reaksiyonun geçici halinin kararlı bir analoğuna bağlanabilenlerin seçilimi yoluyla elde edilebilen katalitik antikorların keşfedilmesi, katalitik görev uzayı hipotezini destekleyen güçlü bir bulgu oldu. Kabaca özetlersek, katalitik görev geçici hale yüksek düzeyde bir afiniteyle, substratlara ve ürünlere ise daha düşük bir afiniteyle bağlanabilmeye denk düşüyor. İnsanın 10^8 antikor dolaylarında bir çeşitliliğe ulaşabilen moleküller bağışıklık dağarcığının herhangi bir antijenik epitopu tanıyabilme kapasitesine sahip olduğu düşünülüyor. Dolayısıyla insan antikor dağarcığının evrensel bir enzim alet kutusu oluşturduğu söylenebilir. RNA dizileri de bir diğeri olarak ele alınabilir.

Bunlar yalnızca akademik tartışma konuları sayılamaz. Doğmakta olan uygulamalı moleküler evrim alanı farklı birçok işlevi gerçekleştirebilen yeni DNA, RNA ya da proteinlere yönelik arayışlarda şimdiden çok verimli sonuçlar elde edilmesine olanak veriyor. Bu olanaklar, başlı başına ya da kodladıkları proteinler açısından ilginç bulduğumuz bütünüyle ya da kısmen stokastik DNA ya da RNA dizilerini yaratma, tarama ya da seçme, ardından da çoğaltma kapasitemiz sayesinde doğdu. Bu da bize protein uzayını araştırmaya başlama ve engebeli uyumluluk sahalarında uyarlanımsal tırmanış ve rekombinasyonlar yoluyla yeni ilaçlar, aşılar, enzimler, ribozimler, biyosensörler ve düzenleyici DNA ya da RNA bölgeleri gibi pratik sonuçlara ulaşma olanağı sunuyor.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Karmaşık Sistemlerde Kendiliğinden Örgütlenme ve Uyarlanım

On sekizinci yüzyıl bilimi Newton devriminin izinden giderek düzenli basitliklerin bilimini geliştirmesiyle ayırt edilirken, on dokuzuncu yüzyılın bilimi istatistiksel mekanik aracılığıyla düzensiz karmaşıklık üzerinde duruyordu, yirminci ve yirmi birinci yüzyılların bilimiyse düzenli karmaşıklıkla yüzleşiyor. Bu yüzleşme başka hiçbir alanda biyolojideki kadar fırtınalı değil. Başka hiçbir alanda yeni kavramsal araçlara duyulan ihtiyaç bu kadar derin değil. Bu bölümde bu araçlardan bir bölümü üzerinde duracağım.

Canlı sistemler –organizmalar, topluluklar, birlikte evrilen ekosistemler– düzenli karmaşıklığın en belirgin örnekleri. Çok hücrelilerin (metazoa) üst grubundan herhangi bir hücrenin genom sistemi 10 bin ile 100 bin arasında yapısal ve düzenleyici geni kodlar ve bunların eşgüdümlü ortak eylemi döllenmiş yumurtadan başlayan ontogenezin temelinde yatan gelişim programını oluşturuyor. İnsan bağışıklık sistemi 100 milyon dolaylarında farklı antikor molekülünü uyumlu örüntüler çerçevesinde kullanıma sunabilen bir dağarcık oluşturuyor. Görece basit organizmalarda bile nöral sistemler, sayıları belki de milyarları bulan nöronların birbirine paralel ortak eylemiyle dış ve iç ortamın değerlendirilmesini, sınıflandırılmasını ve yanıtlanmasını sağlıyor. Bu sistemlerin her biri evrim sürecinde gelişti. İnceleyenleri hayretler içinde bırakan bu müthiş sistemlerin tek başına rastgele mutasyon ve seçilimle nasıl belirip ortaya çıkabildiğini sorgulamamız gerekiyor? Eğer Darwin bize uyarlanımın zaman içinde yararlı varyasyonların birikmesiyle gerçekleştiğini söylüyorsa, bu yararlı mutasyonları biriktirme kapasitesinin ne tür sistemlerle gerçekleştiğini henüz açıklamadı. Ayrıca uyarlanımsal evrime olanak veren sistemlerde seçilimin rolü olup olmadığı konusu da Darwin tarafından ele alınmadı.

Bu bölümde uyarlanım güzelliğiyle dikkatimizi çeken bu gibi karmaşık düzenli sistemlerin uyarlanım ilkelerini ele almak istiyorum. Bu ilkelerin iki boyutunu irdeleyeceğim: kendiliğinden örgütlenme ve seçilim. Birincisi, derinlerimizde yatan sezgilerimizin tersine, muazzam bir düzensizlik gösteren sis-

temlerin kendiliğinden çok yüksek düzeyde bir düzende "kristalleşebildiğini" anlatıyor. Organizmalarda gözlemlediğimiz düzenin büyük bir bölümü doğal seçilimin doğrudan sonucu olmak yerine, seçilimin etkileme ayrıcalığına sahip olduğu doğal düzenin bir sonucu olabilir. İkincisi, seçilimin *başarısı* da uyarlanım gerçekleştirebilen karmaşık sistemler ortaya çıkarabilmesi. Bunlar yanında, uyarlanım yapabilen karmaşık sistemlerin ayırt edici özelliklerini belirleyen genel bazı ilkeler bulunduğunu ileri sürmek istiyorum: Bu sistemler düzenle kaos arasındaki sınırın yakınlarında adeta "asılı kalmış" bir halde var oluyorlar ve bu hal sistemlerin gerçekleştirebilecekleri görevlerin karmaşıklık düzeyini optimum düzeyde tuttuğu gibi, eş zamanlı olarak optimum düzeyde evrilebilirliğe de olanak veriyor.

Bu bölümde önce dinamik sistemlerle ilgili matematik teorisini özetleyeceğim, çünkü bu teori bize çok sayıda öğenin eylemleri arasında eşgüdüm sağlayan sistemlerdeki "entegre davranışı" doğal bir dille açıklama fırsatı sunuyor. Bu noktada dinamik çekiciler kavramını da sunmak istiyorum; bunlar basit çekiciler ya da kaotik çekiciler olabilir. Dinamik çekiciler bir sistemin davranışını onun haller ya da olanaklar uzayındaki küçük parçalarını kapsayan "kutular" içinde tutuyor. Dolayısıyla çekicilerin resmen bir sistemin yapabildiği hemen her şey olduğunu söyleyebiliriz. Karşımıza çıkacak kendiliğinden örgütlenmenin büyük bir bölümü, hal uzayındaki küçük davranış parçalarının kutulanmasından oluşuyor.

Bu bölümün ikinci kısmında rastgele *NK* Boole ağları tanıtılacak. Bu ağlar topluluğu binlerce hatta milyarlarca öğenin gerçekleştirdiği eylemlerin eşgüdümünü sağlayan sistemlerde düzenin belirmesini incelememize olanak veriyor. *NK* Boole ağlarında her öğenin iki eylem halinde olması mümkün: aktif ya da inaktif. Bir ağ *N* sayıdaki öğelerinin her bir eylemini *K* sayıda başka öğenin önceki eylemleriyle bağlantılandırıyor. Rastgele bağlantılı Boole ağları muazzam genişlikte bir düzensiz sistemler ailesini oluşturuyor. Bununla birlikte, bu ağların genelde üç davranış rejimi içinde var olduklarını göreceğiz: düzenli, karmaşık ve kaotik. *Düzenli* rejimde, sistemin çok sayıda öğesi sabit eylem hallerinde donuyor. Birbiriyle bağlantılı geniş bir küme oluşturan, *donmuş bileşen* adı verilen bu donmuş öğeler sistem içinde dallanarak yayılırken, gerilerinde birbirinden yalıtılmış halde donmamış öğelerden oluşan adaları bırakıyor ve bu adalardaki donmamış öğelerin eylemleri özgürce karmaşık şekillerde dalgalanıyor. *Kaotik* rejimde donmuş bileşen yok. Bunun yerine, özgürce dalgalanarak eylemlerini sürdüren birbiriyle bağlantılı donmamış bir öğe kümesi, sistem içinde dallanarak yayılıyor ve geriye birbirlerinden yalıtılmış donmuş adalar bırakıyor. Bu kaotik rejimde başlangıç koşullarındaki küçük değişiklikler çığ tarzında yayılan değişiklikleri yol açıyor ve bunlar donmamış başka birçok öğeyi de içine alarak çoğalıyor. Bu çığlar kaotik rejimdeki dinamiklerin başlangıç koşullarına çok duyarlı olduğunu ortaya koyuyor. Düzenli rejimden kaotik rejime geçiş, çeşitli parametrelerin değişmesi durumunda yaşanan bir

faz geçişi. Düzenle kaos arasındaki geçiş bölgesine de *karmaşık* rejim egemen. Burada donmuş bileşen perkolasyon sürecine girerek yayılmaya başlarken, donmamış bileşen perkolasyonla yayılma süreci yavaş yavaş sona ererken parçalanıp yalıtılmış adalara bölünmeye başlıyor. Bu geçiş bölgesinde tek tek donmamış öğelerin eylemlerinin değişmesi çığ tarzında yayılan değişikliklere yol açıyor; bunlar genellikle çok sayıda küçük ve az sayıda büyük çığdan oluşuyor.

Bu bölümün ikinci kısmında kendiliğinden örgütlenme konusu da ele alacağım. Rastgele bağlantılı Boole ağlarında kaostan düzene geçiş ya K değeri 2'ye inince ya da diğer parametrelerde basit bazı değişiklikler olunca yaşanıyor. Böylece, öğelerinin her biri az sayıda başka üyeden etkileniyorsa, milyonlarca öğeden oluşan sistemler kristalleşerek düzen oluşturabiliyorlar. Düzenin belirmesi, yapının ve "mantığın" bütün ayrıntılarının tam olarak kontrol altına alınmış olmasını gerektirmiyor. Dolayısıyla, seçilimin elekten geçirmesi için ortada zengin bir damar ya da düzen var. Nitekim, on ikinci bölümde üst organizma kategorilerinde ontogenezin birçok boyutunda gözlemlenen kendiliğinden düzenin bu ağlarla açıklanabileceğini göreceğiz.

Karmaşık sistemler, küçük peptidler türünden yararlı varyasyonların birikmesiyle evriliyor. Bu bölümün üçüncü kısmında düzenli ve kaotik rejimlerdeki ağlara ait uyumluluk sahalarının yapısını inceliyorum. Bunlardan birincileri düz sahalara denk düşüyor, ikincilerse engebeli sahalara. İkinci ve üçüncü bölümlerde *NK* saha modelini ele alırken üzerinde durduğumuz bir konu, engebeli sahaların evrilebilirlik, seçilim ve uyarlanıma getirdikleri sınırlamaların önemi konusu, bu görece daha karmaşık sistemlerde yeniden karşımıza çıkıyor. Ayrıca, kaosun eşiğindeki Boole ağlarına ait uyumluluk sahalarının, engebelilik düzeylerindeki yararlı varyasyonları biriktirerek bu ağların evrilme kapasitesini optimum düzeye çıkardığı da inandırıcı bir hipotez olabilir.

Bu bölümün son kısmı olan dördüncü kısımda yeni ve zor bir soru olan paralel işlemli böylesine geniş ağların karmaşık görevleri yerine getirme kapasiteleri üzerinde duracağım. Kaosun eşiğinde asılı kalmış dengelenmiş ağların en karmaşık görevleri yerine getirebileceğine ilişkin ilgi çekici bir hipotezi ele alacağız. Ayrıca seçilimin böyle eşikte asılı kalmış sistemler yaratıp yaratamayacağını tartışacağız. Her iki sorunun yanıtı da evet olursa, ki böyle gibi görünüyor, seçilimin hem evrilebilirliği hem de uyum başarısını optimum düzeye çıkarabilmek için oluşturduğu türden bir karmaşık sistemi keşfetmiş olabiliriz. Karmaşık sistemlerde kendiliğinden örgütlenme ve uyarlanım konusun ele alındığı bu bölümde, konunun biyolojik anlamına ilişkin birçok noktayı sonraki bölümlere bırakıyorum. Bu bölümde tartışacağımız konular bir sonraki bölümde etkileşim içindeki sistemlerin birlikte evrilmesi üzerinde düşünmemize olanak verecek. Boole ağlarında perkolasyon sürecindeki donmuş bileşenlerin ve çığ tarzında yayılan değişikliklerin benzerleri, bu kez sabitleşmiş optimal genotipleri kapsayan bağlantılı kümeler ve birlikte evrim sürecinde çığ tarzında yayılan değişiklikler ve yok oluş olayları şeklinde yeniden karşımıza çıkacak.

DİNAMİK SİSTEMLER VE ÇEKİCİLERİ

Hal Uzayı ve Basit Çekiciler

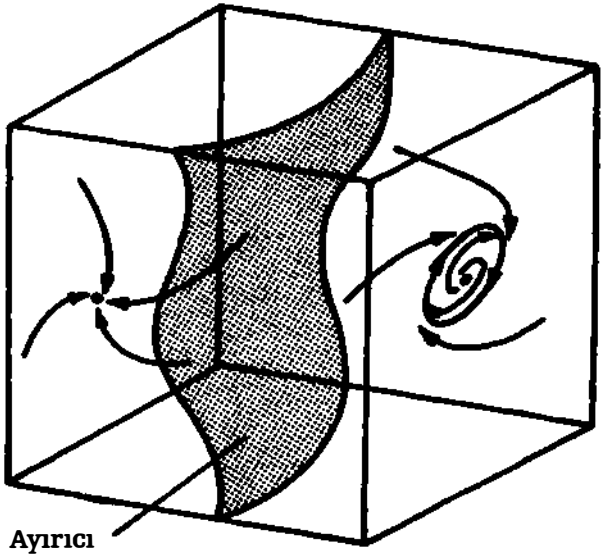
Entegre bir sistemin davranışını açıklamak için kullanılabilecek en doğal dil dinamik sistemler teorisi. En tanıdık şekli Newton'a dayanıyor ve her bir değişkendeki değişiklik hızının söz konusu değişkeni etkileyebilecek diğer bütün değişkenlerin mevcut değerleri temelinde hesaplandığı bir diferansiyel denklemler sisteminde ifadesini buluyor. Somutlarsak, bir kap içinde reaksiyona giren üç kimyasal bulunduğunu varsayalım. Her bir kimyasalın oluşma ve yok olma hızı (1) onu oluşturan ya da oluşumunu etkileyen kimyasalların ve (2) onun diğer kimyasallara dönüşmesini etkileyen kimyasalların konsantrasyonlarına bağlı olacaktır. Ayrıca, bu üç kimyasaldan her biri dış güçler tarafından kaptan çıkarılabilmeli ya da kaba eklenebilmeli ya da konsantrasyonları sabit tutulabilmeli ya da gelişigüzel yollardan değişime tabi tutulabilmelidir. Bu türden bir sistemin temsiline olanak veren en doğal yöntem her bir eksenin kimyasallardan birine denk düştüğü üç boyutlu *hal uzayıdır* (Şekil 5.1). Bu durumda herhangi bir anda bu üç kimyasalın konsantrasyonları bu üç boyutlu uzayda tek bir noktaya denk düşecektir.

Kısa zaman aralıkları içinde çeşitli reaksiyonlar sonucunda her bir kimyasalın konsantrasyonu hafifçe artabilir ya da azalabilir. Dolayısıyla, kısa bir zaman aralığından sonra (genellikle) temsili nokta hal uzayında yeni bir noktaya geçecektir. Böyle kısa zaman aralıkları birbirini izledikçe, temsili nokta (genellikle) birbirini izleyen bir dizi yeni noktaya doğru hareket edecektir. Birbirini izleyen bu noktalar düz bir çizgiyle bileştirilebilir ve hal uzayında zaman içinde sistemin nasıl hareket ettiğini gösteren bir yörünge (gezinti rotası ya da gezinge) elde edilir (Şekil 5.1). Şekilde yörüngenin artık net bir şekilde zaman aralıklarını göstermediğine dikkat edelim. (Bu kalitatif betimleme matematiksel açıdan tam olarak doğru değil. Somutlarsak, hal uzayındaki yörünge her bir noktada, sistemin o noktadan sonsuz küçüklükte bir an sonrasına doğru hareketinin yönünü ve hızını gösteren küçük bir oku ya da vektörü teğet geçiyor.)

Eğer sistem başlangıçta farklı bir konsantrasyon kombinasyonuyla ya da *haliyle* harekete geçirilmiş olsaydı, biraz farklı bir yörünge izleyecekti. Diferansiyel denklemlerdeki sürekli sistemlerle ilgili bir genel teorem, hal uzayındaki her bir noktadan yalnızca bir yörüngenin geçtiğini gösteriyor (Hirsh ve Smale 1974). Bu da en azından her bir halin *belirlenimci* [*determinist*] bir şekilde birbirini izleyen iyi tanımlanmış diğer hallere doğru aktığını düşündürüyor. Ayrıca, bu teorem farklı yörüngeleri izleyen iki halin sonlu bir gelecekte her zaman farklı yörüngelerde yol alacaklarını akla getiriyor. Sürekli dinamik sistemlerde iki yörünge hiçbir zaman birleşerek tek bir yörüngeye dönüşmüyor. Bununla birlikte, başlangıçta birbirlerine oldukça uzak olan ve farklı yörüngelerde seyreden iki hal birbirlerine gelişigüzel yakın olabiliyor, çünkü yörüngeleri birbir-

lerine *yakınsayabiliyor*. Özellikle de, farklı yörüngeler zaman içinde değişmeyen tek bir hale, yani kalıcı hale doğru yakınsayarak, sınırsız zamanın sınırında ona ulaşabiliyor. Böyle bir kalıcı hal bir sıfır boyutlu çekici ya da nokta *çekici* olarak adlandırılıyor ve bu çekiciye doğru akan yörüngeler üzerinde hareket eden bütün haller bu çekicinin *çekim havzasını* oluşturuyor (Şekil 5.1).

Dinamik sistemlerin çoğunda çekiciler olmakla birlikte, bazılarında bulunmaz. Çekicisi olmayan sistemlerden biri fiziğin sürtünmesiz sarkaç örneğinden tanıdığımız klasik Hamilton sistemleri. Tanımlanmış herhangi bir pozisyondan yine tanımlanmış bir başlangıç hızıyla serbest bırakıldığında sarkaç kendi hal uzayındaki kapalı bir yörüngede enerji kaybetmeksizin belli bir periyotta salınır. Tedirgenme [pertürbasyon] sonucunda biraz daha geniş ya da dar bir yörüngeye geçmeye zorlanırsa, sarkaç kendi hal uzayında farklı bir kapalı yörüngede bu kez biraz farklı bir potansiyel enerjiyle yine belli bir periyotta salınır. Her bir yörünge nötr bir kararlılık halindedir, çünkü sistem herhangi bir yörüngeye yerleştirilince orada kalmaya devam eder. Hiçbir yörünge bir çekim havzasından beslenmemektedir. Aşağıda bir çekim havzasından beslenen limit döngüleri ya da periyodik yörüngeleri ele alacağız. Fiziksel sistemlerde çekici-



Şekil **5.1** *Bir duvar ya da bölmeyle birbirinden ayrılmış iki çekim havzasının yer aldığı üç boyutlu hal uzayı. Her çekim havzasının içinde yörüngeler belirlenimci bir şekilde bir çekiciye doğru akıyor ve bir dış tedirgenmeye maruz kalmadığı sürece bu çekicide kalıyor. Havzadaki çekici, kalıcı hale denk düşen duvarın sol tarafında yer alan tek bir nokta. Sağ taraftaki havzada gördüğümüz çekici ise sistemin sürekli çevresinde döndüğü salınımlı bir limit döngüdür.*

lerin varlığı, çoğu zaman enerjinin sistemin içinde korunmasını engelleyen bir tür tahrik ve sürtünmenin varlığını gerektirir.

Çekim havzaları ve kalıcı haldeki nokta çekiciler fikri, tepeleri, yamaçları, vadileri, gölleri ve bir su drenaj sistemi olan dağlık bir bölge fikriyle özünde aynı şeydir. Göller nokta çekicilere, drenaj havzaları da çekim havzalarına denk düşer. Nasıl ki dağlık bir bölgede birçok göl ve drenaj havzası bulunabilirse, dinamik sistemlerin çoğunda da her biri kendi havzasından beslenen çok sayıda çekici bulunabilir. Dolayısıyla, zihnimiz kendiliğinden hal uzayını *bağlantısız çekim havzalarına* bölünmüş gibi ele alıyor. Belli bir başlangıç halinden harekete geçirilen bir dinamik sistem yalnızca *tek bir* havzayla ilişkilidir ve o havzanın çekicisine doğru akar. Bu kısıtlama birbiriyle bağlantısız her havzanın yalnızca bir çekiciye doğru yöneldiği anlamına geliyor, bu durumda da *farklı çekiciler sistemin uzun vadedeki davranış seçeneklerinin toplam sayısını oluşturuyor*. Zaman içinde sistem sonlu sayıdaki çekicilerinden birine ya da ötekine yönelmek durumunda kalacaktır. Ayrıca, çekiciler genellikle kendi havzalarındaki hallerin hacminden çok daha küçük oldukları için, bir dış gücün etkisine maruz kalmadığı sürece sistemin belli bir çekiciye hapsolup kalacağı da gözden kaçırılmamalı.

Çekiciler küçük çaplı dış tedirgenmeler karşısında kararlılıklarını sürdürebilecekleri gibi, sürdüremeyebilirler de. Dağlık bir bölge imgesi farklı çekici tiplerinin kararlılık düzeyinin kolayca ayırt edilmesine yardım edebilir. *Kararlı* bir kalıcı hali vadinin tabanındaki bir gölle temsil edelim. Herhangi bir yönde hafifçe yer değiştiren bir su damlası serbest kaldığı anda göle geri dönecektir. *Kararsız* bir kalıcı hali ise dağlardaki tepelerle ve vadiler arasına eyer tarzında oturmuş bir konumla temsil edelim. Bir tepedeki su damlası herhangi bir tedirgenmeye maruz kalmazsa tepede kalmaya devam edecek, ama herhangi bir yönde etkiye maruz kalırsa akarak tepeden uzaklaşacaktır. (Daha net ifade edersek, kararsız hal çekici sayılmıyor, çünkü çekim havzasındaki yegâne hal zaten kalıcı halin kendisi.) Eyerin içindeki bir su damlası yanlardaki tepelere doğru yer değiştirirse bulunduğu yere geri dönecektir, ama aşağıdaki vadilerden birine doğru itilirse oraya akıp gidecektir. Bir başka deyişle, eyerdeki kalıcı haller bazı yönlerdeki tedirgenmeler karşısında kararlılıklarını sürdürüyorlar, buna karşılık diğer bazı yönlerdeki tedirgenmeler karşısında kararsızlaşıyorlar. Bir eyerin varlığı iki kararlı çekim havzasının sırt sırta gelmesi anlamına geliyor ve yamaçlar birleşirken oluşan ve sistemdeki değişken sayısından bir eksiğine sahip olan bu sırta *bölme* adı veriliyor (Şekil 5.1). İki boyutlu incelendiğinde bu, çizgi şeklinde bir bölme oluyor. Sistem bu sırt çizgisi üzerinde serbest bırakılırsa, eyerdeki kalıcı haline doğru akıyor. Sırt çizgisinden yamaç aşağı bir tedirgenmeye maruz kalırsa, sistem o taraftaki vadiye doğru akıyor. Kararlılıkla ilgili bu temel niteliklerin ötesinde, bir yörünge kararlı bir kalıcı hale onun çevresinde kıvrılmaksızın ulaşabileceği gibi, kıvrılarak da ulaşabiliyor. Aynı şekilde, sistem kararsız bir kalıcı halden çevresinde kıvrılmaksızın

çıkabileceği gibi giderek genişleyen sarmallarla kıvrılarak da çıkabiliyor.

Bu niteliksel tanımlamaların kesin bazı matematiksel formülleri var (Hirsh ve Smale 1974). Kalıcı haldeki herhangi bir nokta çekicinin kararlılığı, kalıcı hal noktasına ilişkin diferansiyel denklemlerin doğrusallaştırılması yoluyla analiz ediliyor, ardından da kalıcı halden uzaklaşma doğrultusundaki küçük yer değiştirmelerin zaman içindeki seyrinin karakteristik özellikleri analiz ediliyor. Küçük yer değiştirmeler bir ya da birkaç yönde artıyorsa, kalıcı hal buna denk düşen yönde kararsız sayılıyor. Yer değiştirme davranışı doğrusallaştırılmış denklerin öz değerleriyle belirleniyor: Bu öz değerlerin hepsi negatifse bu kararlı bir yer değiştirme sayılırken, herhangi biri pozitifse kararsız, herhangi biri karmaşıksa sarmal hareketli olarak nitelendiriliyor. On dördüncü bölümde bu konuyu daha ayrıntılı ele alacağım.

Daha Karmaşık Çekiciler

Çekici kavramını genel olarak tanımlarsak, onu hal uzayının belli bir hacmindeki yörüngelerin zaman içinde kesişmeden (asimptotik) yakınsamalarıyla ortaya çıkan bir noktalar ya da haller kümesi olduğunu söyleyebiliriz. Görüldüğü gibi, basit kalıcı hallere ek olarak, sürekli dinamik sistemler daha karmaşık çekicilerin oluşmasına da olanak veriyor. Bunların en basiti *limit döngü* ya da haller döngüsü. Çember üzerinde serbest bırakılırsa, bu sistem çemberin etrafında sürekli döner. Zaman içinde değişkenlerde tekrarlı bir salınım gözlemlenir. Bu çembere limit döngü adı verilmesinin nedeni çember üzerinde olmayan noktaların onun içinde ya da dışında sarmallar yapan ve nihai olarak sonsuz zaman sınırında yakınsama eğilimi gösteren yörüngeler üzerinde yer almaları (Şekil 5.1). Bu durumda kararlı bir limit döngünün belli ölçüde çekim havzasından beslendiği ortaya çıkıyor. Nasıl ki kalıcı hal *N*–boyutlu bir hal uzayında sıfır boyutlu bir çekiciyse, limit döngü de çok boyutlu hal uzayında tek boyutlu kapalı bir çekici oluşturuyor.

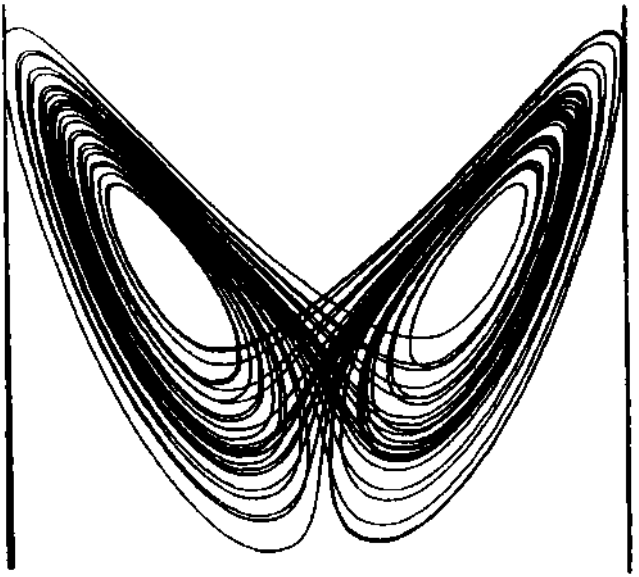
Anti-limit döngüler de var; tam olarak bir anti-limit döngü üzerinde harekete geçirilen bir nokta döngü üzerinde kalmaya devam edecek, ama limit döngüden uzaklaştırılırsa, sarmal hareketle limit döngüden uzaklaşan bir yörüngede ilerleyecektir. Dolayısıyla anti-limit döngülerin küçük tedirgenmeler karşısında kararsız olduğunu görüyoruz.

Halka ya da toroid tarzında çekicilerin de var olabileceği kolayca anlaşılabilir. Dinamik bir sistemin toplam on kimyasaldan oluştuğunu var sayalım. Dört kimyasalın bir salınım, kalan altı kimyasalın da bir başka salınım gösterdiğini düşünelim; bu durumda on boyutlu hal uzayını temsil eden nokta aynı anda iki çemberde hareket edecektir. Bu iki çemberli hareket bir halka üzerindeki devinim şeklinde, bir yöndeki akış halkanın deliğinden geçerken, diğer yöndeki akış da halkanın deliğinden geçmeksizin çevresini dolanacak şekilde temsil edilebilir. Bu eşzamanlı akış, hem halkanın ortasından geçen hem de çevresinden

dolanan sarmal bir yörünge ortaya çıkaracaktır. Bu iki salınımın periyotları, örneğin 3'te 1 gibi tam sayılı bir oransa, bu durumda daha hızlı olanın üçüncü salınımında yörüngeler tam olarak baştaki noktaya gelecektir. Salınımların görece periyotları irrasyonel bir sayıysa, bu durumda sistemin bütününü temsil eden nokta halkanın doğal eksenlerine irrasyonel bir açıyla delikten geçerek ve halkanın çevresini dolanarak hareket edecek ve sonunda halkanın iki boyutlu yüzeyinin gelişigüzel bir bölümünü bütünüyle kaplayacaktır. Bu da on boyutlu bir hal uzayındaki iki boyutlu bir çekicidir. Bu akışta neredeyse periyodik bir devinim gözlemliyoruz: Aradan yeterince zaman geçerse, yörünge herhangi bir başlangıç noktasına gelişigüzel bir yakınlıktan geçecektir. Böyle çok boyutlu toroidal çekiciler gerçekten var.

Bu çekici sınıfları yanında bir de *garip* ya da *"kaotik" çekiciler* var (Lorenz 1963; Ruelle 1979; Grassberger ve Procaccia 1983; Mayer–Kress 1986). On boyutlu olabilecek bu türden bir dinamik sistemde, akış bütün yörüngeleri, örneğin biraz Möbius şeridine benzeyen, pilili ya da bir başka şekilde katlanan iki boyutlu bir çekici ortaya çıkarabilir (Şekil 5.2). Bu gibi çekicilerde ilginç bir bulgu, sistemin çekici üzerindeki birbirine *gelişigüzel yakınlıkta* iki noktadan harekete geçirilmesi durumunda yörüngelerin çekici yüzeyinde kalmaya devam etmesi ama birbirlerinden *ıraksama* (uzaklaşma) eğilimi göstermesi. Akış çekici üzerinde yeterince uzun sürerse, iki yörünge birbirlerinden gelişigüzel ayrı düşüyor.

Garip çekicilerde bulunan, buna karşılık kalıcı hallerde, limit döngülerde, vb bulunmayan yeni özelliklerden birincisi yörüngelerin çekici üzerindeki bu ıraksama davranışına bağlı. Bu *başlangıç koşullarına duyarlılık* nedeniyle ortaya çıkıyor (Ruelle 1979). Başlangıç koşullarındaki çok ufak değişiklikler sistemin sonraki davranışında muazzam değişikliklere yol açıyor. Buna karşılık, kararlı bir limit döngü davranışı gösteren bir sistem bütün akışları aynı hal çemberi içinde sıkıştıracak; böylece yakınlardaki başlangıç noktaları daha sonra da yakınlarda olmaya devam edecektir. Garip çekicilerin bu özelliği ilk kez Lorenz (1963) tarafından, başlangıç koşullarındaki ufak farklılıkların zamanla muazzam değişikliklere yol açtığını gösteren matematiksel bir hava durumu modelinde fark edildi (Şekil 5.2). Başlangıç koşullarına bu duyarlılığa hoş bir isimlendirmeyle kelebek etkisi deniliyor. İlkesel açıdan bakıldığında Amazon'daki bir kelebek Kansas'taki hava durumunu değiştirebilir. Dorothy Oz'a minik kanatlar üzerinde uçuyor. Uzun dönemli hava tahminlerinin zar zor tutmasının nedeni de işte bu etki.



Şekil **5.2** *Hava durumunun özelliklerini modelleyen Lorenz'in garip çekicisi. Çekici üzerinde olmayan haller ona doğru akıyor, ardından da çekici üzerinde hem ıraksıyor hem de yakınsıyor. Lokal ıraksama başlangıç koşullarına duyarlılığa yol açıyor. (Holden'dan alınmıştır, 1986)*

Garip çekicilerle ilgili ikinci önemli nokta çok boyutlu bir hal uzayında bile çok az boyutlu olabilmeleri. Sistemin 100 değişkeni olabilir, ama yüzeyin kendi üzerinde katlanarak kapanmasıyla bu 100 boyutlu uzayda akış iki boyutlu bir garip çekiciyle sınırlanabilir. Hal uzayının bütünü açısından bakıldığında, aslında çekici çok küçük bir nesne. Sistem hal uzayında minik bir hacme sıkışıyor, buna rağmen başlangıç koşullarına yüksek düzeyde duyarlı olduğu için bu küçük hacim içindeki davranışının kaotik olduğu görülüyor. Bu noktayı vurgulamak çok önemli, çünkü *düşük boyutlu kaos davranışı gösteren* böyle bir sistemin davranışı, hal uzayının geniş bölgelerinde *çok boyutlu çekiciler* üzerinde gezinen bir sistemin davranışından çok çok daha düzenli oluyor.

Garip çekicinin boyutluluk sayısı çoğu zaman tam sayı olamıyor. Bunun yerine çekici için bir *fraktal boyut* tanımlamak daha doğal bir yaklaşım (Mandelbrot 1977); örneğin, 100 boyutlu bir uzayda ikiden çok ama üçten az boyutu kapsayan bir çekicinin boyutları 2,3 olabilir (Packard, Crutchfield vd. 1980; Farmer 1982; Farmer, Ott ve Yorke 1983; Mayer–Kress 1986). Boyut, çekici üzerinde yer alan yoğunluk noktalarının, çekici üzerindeki herhangi bir noktadan 100 boyutun hepsinde yarıçapla uzaklaşırken nasıl değiştiğine göre belirlenen bir tanım. Aslında bu basit bir fikre dayanıyor. Üç boyutlu bir hal uzayında

çember tarzında bir limit döngü düşünün. Çekici tek boyutlu. Çekici üzerinde herhangi bir nokta seçin ve bu nokta etrafında r yarıçapındaki bir küreyi inceleyin. Kürenin hacmi r^3 artarken, limit döngü üzerindeki ve kürenin içindeki nokta sayısı yalnızca r kadar artacaktır. Küre içindeki çekici noktaların artış hızlarının oranı, çekicinin ölçülen noktada tek boyutlu bir nesne olduğunu belirlememize olanak verecektir. Bu fikrin genelleştirilmesi bize çekici üzerindeki her noktada boyut sayısını ölçebilme, böylece çekici üzerindeki birçok noktada ortalama boyut sayısını belirleme olanağı sunuyor. Nitekim biyolojik sistemlerde, kardiyak ve nöral elektrik aktivitesi örüntüleri gibi bu türden fraktal çekicilerin varlığı gösterildi bile (Holden 1986; Mackey ve Glass 1988).

Parametre Uzayı ve Parametreler Düzgün Değişirken Ortaya Çıkan Dinamik Çatallanmalar

Dinamik sistemler teorisinin temel fikirlerinden birine daha ihtiyacımız var; o da parametre uzayı. Kimyasal bir sistemin davranışını, kimyasalların ekleniş ya da çıkarılma hızı, sıcaklık, çözücü gibi etmenler belirler. Genellikle zaman içinde bu değerler sabit tutulur ve dinamik sistemin *parametrelerini* oluştururlar. Bir sistemin belli sayıda parametresi varsa, o zaman her bir eksenin bir parametreye denk düştüğü bir *parametre uzayına* kafa yormamız gerekir. Bu durumda parametre uzayında bir nokta bütün parametre değerlerinin özgül bir kombinasyonunu yansıtacaktır. Parametre uzayındaki her nokta sabit bir parametre kümesine, dolayısıyla da dinamik sistemin ilgili hal uzayındaki sabit bir çekim havzası ve çekici kümesine denk düşecektir. Çekim havzaları kümesi sık sık dinamik sistemin *havza portresi* olarak adlandırılır.

Bundan sonra ele almamız gereken soru şu: parametreler düzgünce adım adım değişirse ne olur? Burada ana fikir, parametrelerin yavaş yavaş değişmesi durumunda tipik olarak yörüngelerin ve çekicilerin de yavaş yavaş değişeceği düşüncesi. Yani, sistemin havza portresinin düzgün bir değişim göstermesi. Ancak parametrelerdeki bazı değişikliklerde, yörüngelerin ve çekicilerin ansızın çarpıcı değişiklikler geçirdiği gözlemlenebiliyor. Bu gibi ani değişikliklere dinamik sistemin davranışındaki *çatallanmalar* adı veriliyor (Hirsh ve Smale 1974).

Tanıdığımız bir çatallanma örneği sıvı akışında türbülans başlaması. Kayadan aşağı tatlı bir eğimle akan sıvıda katmanlar halinde düzgün (laminer) bir akış vardır. Akıntı hızı arttıkça girdaplar oluşmaya başlar. Sıvı akıntısında girdap ya vardır ya da yoktur: akıntı hızı yavaşsa yoktur, akıntı hızı kritik bir düzeyin üstüne çıkınca vardır (Nicholis ve Prigogine 1977). Böylece akıntıdaki karakter değiştirdiği ansızın gerçekleşir.

Biraz daha az tanınan ikinci bir örnek de Benard hücrelerinin ortaya çıkışı (Nicolis ve Prigogine 1977). Bir kaptaki sıvı hafif ateşte alttan ısıtıldığında, kabın alt kısmında ılıklaşan suyun yoğunluğu üst kısımlardaki sudan daha düşüktür ve su yavaşça yukarı çıkmaya çalışır. Ama ateşin ısısı artar ve sıvıda

alttan üste doğru sıcaklık farkı büyürse, yukarı doğru tırmanan sıcak su sütunları aşağı doğru inen daha serin su sütunlarıyla çevrelenecektir. Bu sütunlar hep birlikte konveksiyon hücrelerini oluştururlar. kabın üstünden bakıldığında rulo ya da altıgen şeklinde güzel desenler görülür. Bu alt ve üst yüzeyler arasındaki sıcaklık farkının kritik bir değere ulaşmasıyla ortaya çıkan bir çatallanmadır. Bu parametre değerinin altında konveksiyon hücreleri oluşmaz; üstünde oluşur. Bu arada şunu da belirteyim ki, bu başlangıçta homojen olan bir sistemde enerji akışının uzayda düzenli bir örüntü oluşturmasıyla ilgili olarak vereceğimiz örneklerden ilki. Muazzam ilgi gören bu fikrin embriyolarda örüntü oluşumu açısından önemini on dördüncü bölümde ayrıntılı olarak ele alacağız.

Çatallanma Yüzeyleri Parametre Uzayını Bağlantısız Hacimlere Bölüyor

Çatallanmanın ilk sonucu şu: Parametre uzayındaki *her bir* nokta diferansiyel denklemlerde tanımlanan dinamik sistemin özelliklerini, aynı zamanda da sistemin hal uzayını ve bütün çekim havzalarını belirliyor. Parametreler yavaşça değiştikçe, yörüngelerin ve çekim havzalarının bir bölümü ya da hepsi yavaşça değişmeye başlıyor. Parametrelerin özgül değerlerinde çarpıcı değişiklikler gerçekleşiyor. Örneğin, bir havza küçülüp yok olabiliyor ya da yeni bir havza ortaya çıkabiliyor. Dolayısıyla çatallanmaların gerçekleştiği noktalardaki parametre değerleri parametre uzayını bağlantısız hacimlere bölüyor. Bir hacimden ötekine geçiş çatallanmaya yol açıyor. Üç parametre varsa, bu durumda üç boyutlu parametre uzayı genellikle iki boyutlu yüzeylerle üç boyutlu alt hacimlere bölünüyor. Bu iki boyutlu yüzeyler arasındaki geçişler dinamik davranışta çatallanmalara neden oluyor. Genellikle, N–boyutlu bir parametre uzayı $N - 1$ boyut yüzeyiyle parçalanıyor.

Çatallanmalar dinamik sistemlerin çok önemli bir özelliği ve biyolojide muazzam sonuçları ortaya çıkıyor. Örneğin, morfogenezi tartışacağımız on dördüncü bölümde, evrim sürecinde biçim açısından birbiriyle akraba ailelerin ortaya çıkışının kolayca gelişim sürecinde rol oynayan mekanizmaların davranışlarındaki çatallanmalarla açıklanabileceğini göreceğiz. biçimleri "normal" sayılan bu gibi aileler rasyonel morfologların biçim yasaları hayalinin gerçekleşmesi doğrultusunda gerçek bir mesafe kaydedilmesine olanak veriyor. Dinamik sistemlerin entegre davranış özelliklerini ortaya çıkarma yollarıyla ilgilendiğimiz şu anki bağlamda, dinamik davranışta parametre uzayının ve çatallanmaların varlığı, şimdi açıklayacağımız gibi uyumluluk sahalarının engebeliliği açısından da büyük önem taşıyor.

Yapısal Kararlılık Kavramı

Yapısal kararlılık kavramı (Thom 1970.1972; Hirsh ve Smale 1974) parametre uzayında çatallanma yüzeyleriyle tanımlanan hacimlerin esas olarak sabun köpüğüne benzediği fikrini temel alıyor. Hacimler kendilerini bölen çatallanma yüzeylerinden hayli geniş. Dolayısıyla, parametrelerdeki *değişikliklerin çoğunda* sistem parametre uzayında tek bir hacim içinde yer almaya devam eder ve dinamik davranışta çarpıcı değişiklikler olmaz. Bu niteliklere sahip dinamik sistemlerin yapısal açıdan kararlı oldukları söylenir. Parametreler değiştikçe bu sistemlerin dinamiği çoğu zaman yalnızca hafifçe değişir ve çatallanma yüzeylerini aşmaz. Bir süre için bunun hemen hemen bütün dinamik sistemlerin bir özelliği olduğuna inanıldı. Ancak, garip çekicileri araştıran yeni çalışmalarda geniş bir sistem sınıfında yapısal kararlılık olmadığı gösterildi. Garip çekicisi olan birçok sistemde parametreler ayarlanarak parametre uzayında giderek zaman aralıkları kısalan bir dizi çatallanma ortaya çıkarılabiliyor (Mackey ve Glass 1988). Feigenbaum (1978) tarafından araştırılan, sıvı akışında türbülans başlamasında rolü olduğu düşünülen ünlü periyot katlanmasına (periyodun iki katına çıkmasına) bağlı çatallanmalar konusu da bunlardan biri. Bu gibi durumlarda, nitel açıdan birbirinden farklı davranışları ayıran hacimler parametre uzayında kıvrılarak, dolaşık labirentler oluşturuyor. Burada hemen hemen herhangi bir yöndeki minik parametre değişiklikleri, ilişkili dinamik sistemin davranışında birbirini izleyen çarpıcı değişikliklere neden olabiliyor.

Yapısal kararlılığın ortaya çıkıp çıkmamasının sonuçlarından biri, yapısal açıdan kararlı olan sistemlerde, parametre uzayındaki kısa mesafeli yürüyüşlerin dinamik davranışlarda genellikle düzgün değişikliklere yol açması. Bu bölümün üçüncü kısmında dinamik sistemlerde uyarlanımsal evrimin ya da öğrenmenin parametre uzayında "iyi" bir dinamik davranış bulmak için yapılan uyarlanımsal yürüyüşlerle gerçekleştiğini tartışacağım. Dolayısıyla yapıları kararlı olan sistemler bağıntılı sahalarda uyarlanım geçiriyorlar. Buna karşın, yapıları kararlı olmayan kaotik sistemler bağıntısız sahalarda uyarlanım geçiriyorlar. Parametrelerdeki çok ufak değişiklikler birbirine dolanmış çok sayıda çatallanma yüzeyini aşıyor ve böylece sistemin davranışını çarpıcı biçimde değiştiriyor. Düzen, kaos ve saha yapısı arasındaki bağ belirsizleşiyor; bunun sonuçları da büyük oluyor. Özellikle, sistemlerin düzenli davranıştan kaotik davranışa geçmesine yol açan değişikliklerin kaçınılmaz biçimde uyumluluk sahalarının düzgün olan istatistiksel yapısını hemen engebeli hale getirdiği görülüyor. Öyleyse, arada yaşanan bir engebeliliğin evrilebilme olanaklarını optimum düzeye çıkaracağını hayal edebiliriz. Bu da bize optimum olanakların düzenle kaos arasındaki sınırda var olabileceğini gösteriyor.

KARMAŞIK DİNAMİK SİSTEMLERDE KENDİLİĞİNDEN DÜZEN VE KAOS

Bu bölümde birbirleriyle bağlantılı son derece büyük sayılarda öğe içeren dinamik sistemlerin davranışına ilişkin yeni teorik yaklaşıma geri döneceğim. Analizimizin üzerinde yükseldiği temelleri hazırlarken, önce çok sayıda değişkenin etkileşim içinde olduğu sistemler alanında yakın zamana kadar en iyi örnekleri sunan istatistiksel mekaniğe karşılaştırmalı bir göndermede bulunabilirim. İkinci bölümde ideal gazlarla ilgili istatistiksel mekaniğin başlıca özellikleri üzerinde durdum. Bir kutudaki *N* sayıda gaz parçacığı Newton'ın kuvvet yasalarına uygun olarak diğer bütün parçacıklarla etkileşim kurar. Teori bir kutu içindeki *N* sayıda parçacığın o anda var olabilecek tüm 6*N* pozisyon ve momentum değişkenlerini içeren faz uzayını temel alıyor. Faz uzayının bir noktasından serbest bırakılan bir sistemde çarpışmaların etkisi altındaki akış, faz uzayında ergodik bir gezinmedir. Faz uzayındaki komşu noktalardan harekete geçirilmiş sistemi temsil eden akan noktalar bulutunun işgal ettiği faz hacmi, sistem enerjiyi koruduğu için akış süreci boyunca sabit kalır. Bu sabitlik ve ergodiklik özelliklerinin bir arada varoluşu sayesinde, sistemin, bütün parçacıkların kutunun bir köşesinde yer alması türünden belli bir makroskopik hale denk düşen özgül herhangi bir faz hacminde var olma olasılığını hesaplamak mümkün hale gelir.

Düzenli bir karmaşıklık sergileyen biyolojik sistemlerle bunun arasında muazzam bir fark olduğu açık. Birincisi, genomik, immün, nöral ya da evrilmiş diğer sistemlerde, bir öğenin davranışını yöneten yasalar diğer öğelerin davranışını yöneten yasalarla aynı olmuyor. Biyokimya katalitik ya da ligand bağlayıcı eylemleri çok farklı karmaşık yollardan kontrol eden ve değiştiren çeşitli moleküler bağlantılara olanak veriyor. Düzenleyici girdileri değiştikçe bir öğenin, enzimin, antikor molekülünün ya da nöronun davranış değişiklikleri, aynı durumdaki bir başka öğenin davranış değişikliklerinden genellikle farklı. İkincisi, enerjiyi koruyan kapalı fiziksel sistemlerden farklı olarak, biyolojik sistemler termodinamik açıdan açık sistemler, çoğu zaman enerji kaybediyorlar ve çekicileri var. Üçüncüsü, tek başına ontogenezin düzenli adımları biyolojik sistemlerin içinde bulundukları olanaklar uzayında rastgele gezinemediklerini ortaya koymaya yetiyor. Döllenmiş yumurtadan başlayan gelişim süreci, özünde insanı hayretler içinde bırakan bir karmaşıklık ve düzenlilik örneği sunuyor. Dördüncüsü, biyolojik sistemlerdeki en devasa rastgele özellik *mümkün olan bütün uzaylar sisteminde* gerçekleşen rastgele mutasyonlar. Yani evrim biyolojik sistemler uzayı boyunca arayış yapan bir uyarlanım ya da sürüklenme süreci. Bu anlamda, ayırt edici özelliği tek bir sistemin hal uzayı ya da faz uzayı sınırları içinde şu ya da bu ölçüde ergodik bir akış olan istatistiksel mekanikten farklı olarak, evrim bir sistemler uzayında şu ya da bu ölçüde uyarlanımsal nitelikte bir akış süreci. Bu nedenle de, birbiriyle bağlantılı çok büyük sayıda öğeden oluşan karmaşık sistem topluluklarının özelliklerini analiz eden yeni

bir istatistiksel mekanik çeşidine ihtiyacımız var. Böyle topluluk üyelerinin ayırt edici yapılarını ve davranışlarını anlayabilirsek, organizmalarda hem düzenin belirişini hem de uyarlanımsal evrim sürecini anlayabiliriz. Bu bölümde bu türden yeni bir istatistiksel mekaniğin çeşitli boyutları geliştirilecek.

Ayrık Dinamik Sistemler: Dinamik Boole Ağlarına Giriş

Boole ağları iki değişkenli sistemler; her bir değişkenin birbiriyle bağlantılı iki eylem halinde (açık ya da kapalı) var olabildiği bu ağlarda her bir öğenin eylemi diğer bazı öğelerin yine Boole tarzında açık–kapalı anahtarlama işlevine uygun olan önceki eylemleri tarafından yönetiliyor.

Sistem toplulukları için bir istatistiksel mekanik inşa edebilmek ve karmaşık ama düzenli sistemlere ilişkin yeterli bir teori geliştirebilmek için Boole ağlarında anahtarlama işlevi belirleyici önem taşıyor. Bunun nedenleri de şunlar:

1. Birbiriyle bağlantılı binlerce, hatta milyonlarca değişken içeren dinamik sistemleri ele alıyoruz. Bu değişkenler genetik bir düzenleyici sibernetik ağ içinde bağlantılar kuran aktif ya da inaktif genler olabilir (Kauffman 1969, 1971a, 1971b, 1971c, 1974, 1984a), bağışıklık sisteminin ve idyotip ağın birbiriyle bağlantılı hücresel ve moleküler bileşenleri olabilir (Jerne 1984; Kaufman 1988), bir otokatalitik polimer sistemde etkileşim içindeki polimerler olabilir (Farmer, Kauffman ve Packard 1986; Farmer, Packard ve Perelson 1986; Kauffman 1986b) ya da bir nöral ağda etkileşim içindeki nöronlar olabilir (McCulloch ve Pitts 1943; Hopfield 1982a, 1982b; Rummelhart ve McClelland 1986). Öğelerin Açık–Kapalı anahtarlama komutuyla değiştirildiği idealleştirme bu türden son derece karmaşık sistemleri incelememize olanak veriyor. Buna denk düşen problemler doğrusal olmayan sürekli diferansiyel denklemlerle çözmek çoğu zaman mümkün olmaz.
2. Birçok sistem için açık–kapalı Boole idealleştirmesi ya doğru ya da sistem bileşenlerinin doğrusal olmayan davranışını en iyi idealleştirme yöntemini oluşturuyor.
3. Boole idealleştirmesine başvurulması, mümkün olan bütün ağları bir araya getiren iyi tanımlanmış bir topluluğun var olabileceği anlamına geliyor. Elimizde iyi tanımlanmış topluluklar varsa, tanımlanmış her bir topluluğun ortalama yapısal ve davranışsal özelliklerini değerlendirebiliriz. Bilinen istatistiksel mekanikteki sıcaklık ya da basıncın incelenmesi gibi, yeni istatistiksel mekanikte de gözlenebilir makroskopik niteliklerin istatistiksel açıdan beklenen ortalamaları açıklanıyor.
4. Düzensiz karmaşık Boole ağlarında başlıca üç davranış rejimi gözlemlenebileceği gösterildi: düzenli, karmaşık ve kaotik. Dolayısıyla bu son derece karmaşık sistemlerin analizi karşımıza beklenmedik basitlikte

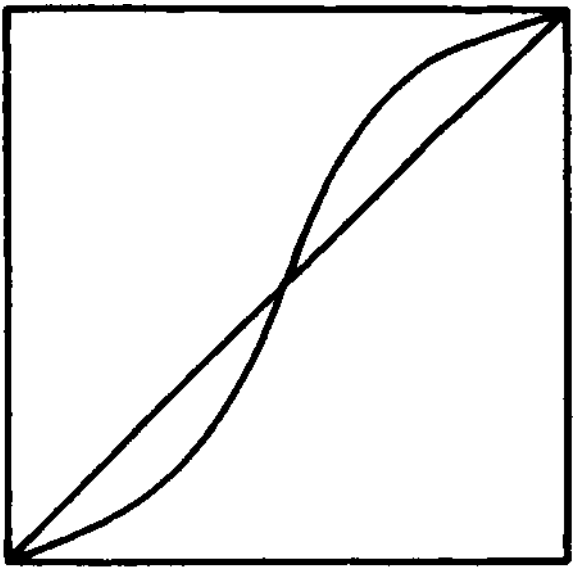
sonuçlar çıkarıyor; bu da biyolojik gelişim ve evrim açısından muazzam önem taşıyor.

5. Boole idealleştirmesi şu soruyu yanıtlamamızı mümkün kılıyor: Çok karmaşık anahtarlamalı ağlarda ortaklaşa düzen gerçekleşmesinin koşulları ne?
6. Düzenli dinamikleri, dolayısıyla da kendiliğinden düzeni güvence altına alan nitelikler, eşzamanlı olarak bize yüksek düzeyde bağıntılı uyumluluk sahalarına adapte olabilen sistemler veriyor.
7. Düzensiz Boole ağlarında başlıca üç davranış rejimi gözlemlendiği ve her bir ağ ayırt edici az sayıda parametresinde gerçekleşen görece basit değişiklerle bir rejimden ötekine geçilebildiği için, seçilim kolayca her rejimde kendisiyle uyumlu ağlar oluşmasını sağlayabilecek, böylece kendiliğinden düzeni, davranış karmaşıklığını ve evrilebilirliği kontrol altında tutabilecektir.

Pozitif İşbirliğine Yatkınlık, Sigmoid Yanıt Fonksiyonları ve Açık–Kapalı Hal İdealleştirmesi

Kısaca aktaracağımız bir örnekle Boole tarzı ya da açık–kapalı hal tarzında bir idealleştirmeyle birçok dinamik sistemin başlıca sürekli özelliklerinin nasıl temsil edilebildiğini ortaya koyabiliriz. Çok sayıda hücresel ve biyokimyasal süreçte belli bir moleküler girdi düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak S biçimli ya da sigmoid bir eğriyi değiştiren bir yanıt gözlemleniyor (Monod, Changeux ve Jacob 1963). Örneğin, hemoglobin her bir monomeri oksijen bağlayan tetramerik bir protein molekülü. Ama dört monomerin bağlanma davranışı *pozitif işbirliğine yatkınlık* özelliği gösteriyor: Bir monomerin oksijene bağlanması diğer üç monomerin oksijene afinitesini artırıyor. Bu işbirliğine yatkınlık da, oksijen düzeyi başlangıca göre arttıkça hemoglobin tarafından bağlanan oksijen miktarının önce doğrusal artıştan daha hızlı gerçekleşeceği anlamına geliyor. Buna karşılık yeterince yüksek oksijen konsantrasyonlarında dört monomerin her biri hemen her zaman oksijen bağlı oluyor, dolayısıyla da oksijen konsantrasyonu daha da artınca bir hemoglobin molekülüne bağlı oksijen miktarı artık artamıyor. Kısacası, yanıt doygunluk düzeyine ulaşmış oluyor. Bu durumda, serbest oksijen konsantrasyonuna (girdi) göre bağlı oksijen konsantrasyonunu (çıktı) gösteren bir grafik sigmoid şeklini alıyor (Şekil 5.3).

Burada belirleyici önem taşıyan nokta, bu gibi sigmoid fonksiyonlarıyla yönetilen *birbiriyle bağlantılı sistemlerin* çoğu zaman açık–kapalı hal sistemleriyle idealize edilebileceğinin farkına varmak; bu, bir sigmoid fonksiyonunun yumuşak nitelikte olduğu–yani, maksimum eğimin dikey eğimden daha az olduğu– durumlarda bile geçerli. Sezgilerle bunun neden böyle olabileceğini kavramak kolay. Şekil 5.3'deki grafikte hem bir sigmoid fonksiyon hem de çıktının girdiye eşit olduğu, 1,0 eğimli sabit ya da orantılı yanıt eğrisi görülüyor. Baş-



Şekil **5.3** *Sigmoid eğri ve 1:1 orantılı yanıt eğrisi. Girdi değerleri düşükse sigmoid eğrideki çıktının girdinin altında olduğuna, buna karşılık, sigmoid eğrinin 1:1 yanıt eğrisiyle kesiştiği noktadan sonra çıktının girdiden daha yüksek olduğuna dikkat edin. Bu iki yanıt bölgesi eğrilerin kesişmesiyle birbirinden ayrılıyor.*

langıçta sigmoid fonksiyonunun orantılı yanıtın *altında* kaldığı görülüyor. Bu durumda belli bir girdi kendisinden daha düşük bir çıktıya yol açıyor. Bu düşük çıktının geri bildirimle bir sonraki girdi olması durumunda, onu izleyen yanıt daha da düşük oluyor. Yineleme işlemleri sürdükçe yanıt sıfıra doğru azalıyor. Ancak ortalara doğru sigmoid yanıt dikleşiyor ve orantılı yanıtın üstüne geçiyor. Kritik kesişme noktasından sonraki girdi orantılı yanıt çıktısından daha büyük bir çıktıya yol açıyor. Buna karşılık, bu çıktının geri bildirimle bir sonraki girdi olması durumunda, çıktı yine de girdiden daha büyük oluyor. Yineleme işlemleri sürdükçe yanıt maksimum düzeye doğru tırmanıyor. Yani, bir sigmoid fonksiyonu içinden sinyal geri bildirimi *ya hep ya hiç yanıtına doğru keskinleşme eğilimi* gösteriyor (Walter, Parker ve Ycas 1967; Glass ve Kauffman 1972; Hopfield ve Tank 1986a, 1986b). Bilgisayarda bir yaz-boz devresini açık–kapalı hal idealleştirmesiyle ifade etmenin özünde onun davranışına uygun düşmesinin temel nedeni de bu. Şimdi de bunu her biri ötekini aktive etmek ya da sentezlemek için gerekli olan iki değişkene sahip küçük bir sistem açısından ele alacağız.

Biyokimyada sigmoid yanıtları incelemek için yaygın olarak kullanılan matematiksel ifadeler arasında şu gibi Hill fonksiyonları var:

$$Y = X^N / \theta^N + X^N \quad (5.1)$$

Bu ifadede N Hill katsayısını temsil ediyor (Mackey ve Glass 1988), ise sabit bir eşik değer. X'in fonksiyonu olarak Y bir sigmoid. N arttıkça, eğimin orta bölgesi giderek dikleşiyor ve N sonsuzluğa doğru ilerlerken limitte ya hep ya hiç birim basamak fonksiyonuna (Heavyside fonksiyonu) yaklaşıyor.

X ve Y şeklinde İki hipotetik kimyasal değişkeni olan küçük bir dinamik sistemi ele alalım. Bunların her birinin sentezinin Hill fonksiyonu yasasına göre, pozitif olarak diğerinin konsantrasyona bağlı olduğunu ve her birinin konsantrasyonuyla orantılı bir hızla (K_1 ya da K_3) kaybedildiğini varsayalım. Bu sisteme ait diferansiyel denklemler şöyle olacaktır:

$$dX / dt = Y^2 / \theta^2 + Y^2 - K_1 X \quad (5.2a) \quad (5.2a)$$

$$dY / dt = K_2 X^2 / \theta^2 + X^2 - K_3 Y \quad (5.2b) \quad (5.2b)$$

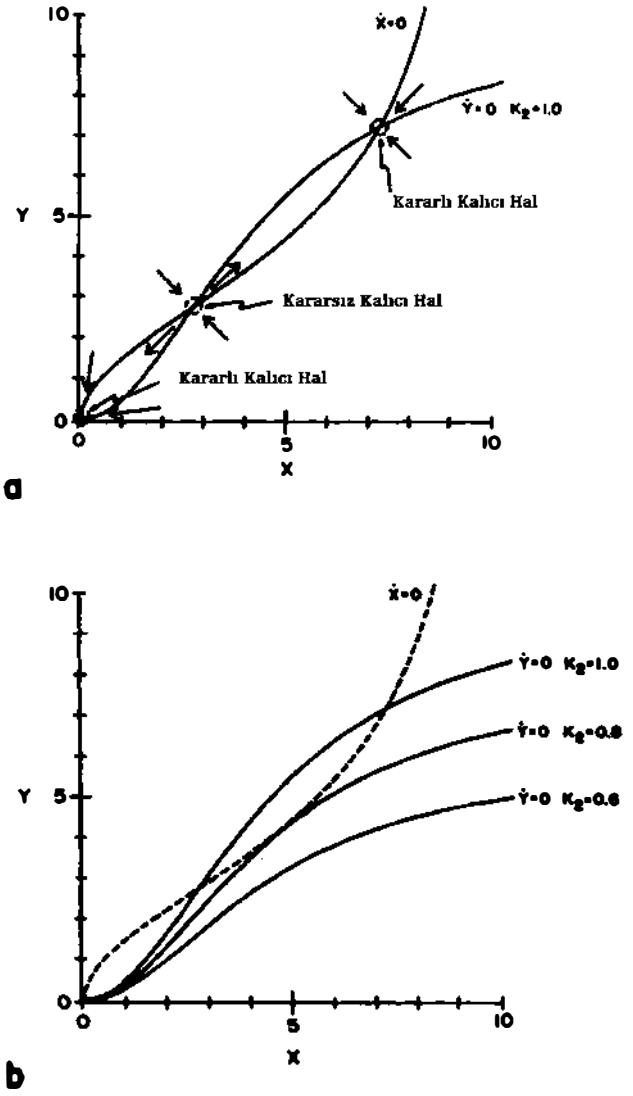
Sezgilerimiz ışığında baktığımızda böyle bir sistemin davranışı basit görünüyor: Eğer diğeri yoksa ne X sentezi olabiliyor ne de Y sentezi. Dolayısıyla $X = 0$, $Y = 0$ durumunun bir kalıcı hal olmasını bekleriz. Diğer uçtan baktığımızda da, eğer X ve Y konsantrasyonları yüksekse, her biri diğerinin sentezini indükler, böylece çiftin sistemde bol olarak var olmasını bekleriz. (Elbette X ve Y'nin bir tür öncülünün var olduğunu varsayıyorum.) Bu durumda her iki konsantrasyonun yüksek olduğu bir kalıcı hal daha olmasını bekleriz. Buna karşılık X ve Y'nin ara değerlerinde sistemin ya düşük kalıcı hale ya da yüksek kalıcı hale yönelmesi beklenecektir. Nitekim özünde bu doğru. Tek boyutlu bir doğru şeklindeki bir bölme XY hal uzayını, bu iki kararlı kalıcı hale doğru akan iki alternatif çekim havzasına bölüyor. Bu bölme, kendi üzerinde kalarak eyer tarzındaki kararsız bir kalıcı hale doğru akan noktalardan oluşan bir lokus. Şimdi bunu göreceğiz.

5.2a ve 5.2b denklemleriyle temsil edilen sistemi analiz etmenin uygun yollarından biri her iki denklemi de sıfıra eşitlemek. Bunu yapmak X ve Y konsantrasyonlarında, Denklem 5.2a'da X'in konsantrasyonunun, Denklem 5.2b'de de Y'nin konsantrasyonunun değişmeyerek kalmasını hedeflememek anlamına geliyor. Bu gibi noktalardan oluşan lokuslara sıfır büyüme eş–eğimleri ya da *nullcline* adı veriliyor. X ve Y'nin sıfır büyüme eş–eğimlerini şu formüllerle ifade edebiliriz:

$$1 / K_1 (Y^2 / \theta^2 + Y^2) = X \quad (5.3a) \quad (5.3a)$$

$$1 / K_3 (K_2 X^2 / \theta^2 + X^2) = Y \quad (5.3b) \quad (5.3b)$$

Bu iki denklemi grafik olarak ifade ettiğimizde XY hal uzayında bize S–şeklinde iki eğri veriyor (Şekil 5.4a).



Şekil 5.4 Her biri Hill fonksiyonuna göre diğerini aktive eden birbiriyle bağlantılı iki değişkeni olan dinamik sistemin sıfır büyüme eş–eğimleri (nullcline) (Denklem 5.3a ve 5.3b). Ý ve Ẋ, sırasıyla dy/dt ve dx/dt'yi temsil ediyor. Parametre değerleri şöyle: $K_1 = K_3 = 0{,}1$, $K_2 = 1{,}0$, $\theta = 20$. $K_2 = 1{,}0$ *için, iki sıfır büyüme eş–eğimi, her biri bir kalıcı hal olan üç noktada kesişiyorlar. Orta nokta iki çekim havzasını birbirinden ayıran bir bölme üzerinde yer alan eyer kararsız noktasına denk düşüyor. Her bir havza içindeki yörüngeler kapalı bir kararlı kalıcı hale doğru akıyor. Bir uçta yer alan kararlı halde hem X hem de Y değeri 0; diğerinde ise her iki değer de yüksek. Bu da iki değişkenin de birbirini aktive etmesi olgusunu yansıtıyor. Dolayısıyla, bölme hal uzayındaki eşiği temsil eden bir çizgi. Bu çizginin altında X ve Y 0'a doğru ilerliyor; bu çizginin üstünde de, X ve Y yüksek kalıcı düzeylere doğru ilerliyor. (b)'de (a) ile aynı durum gösteriliyor.* K_2 *değeri 0,8 ve 0,6'ya doğru azaldıkça, Y'nin sıfır büyüme eş–eğimi (kalın çizgiler) kayarak X'in sıfır büyüme eş–eğimini (kesikli çizgi) teğet geçiyor ve artık X'in sıfır büyüme eş–eğimiyle üç noktada kesişmiyor. Bu durumda,* K_2 *değeri 0,8'in altına inerken bir çatallanma gerçekleşiyor ve üst ve orta kalıcı halleri yok ediyor.*

Her bir eğri iki değişkenden birinin değişmediği hallere ait lokusları temsil ettiği için, iki eğrinin kesiştikleri yerler sistemin bütününün kalıcı halleri. Eğriler üç yerde kesişiyorlar: alt kalıcı hal, $X = Y = 0$; üst kalıcı hal ve orta kalıcı hal. Alt ve üst kalıcı haller tedirgenmeler karşısında kararlılıklarını sürdürüyorlar. Orta kalıcı hal bölme üzerinde yer alıyor. Sistem bölme üzerindeyse orta kalıcı hale doğru akıyor. Ama bu eyerin üzerinde yer alan eyer kalıcı hali. İki kalıcı halden birine doğru yer değiştirirse sistem buna denk düşen çekiciye doğru akacak. Bu küçük bağlantılı sigmoid fonksiyonları sisteminin, kararlı iki dış kalıcı hali, bir de kararsız iç kalıcı hali var.

Şimdi de, Boole iki açık–kapalı mantıksal fonksiyon olan $X = Y$ ve $Y = X$ fonksiyonlarını ele alalım. $X = Y$ eşitliği, belli bir anda Y değeri 1 ise, bir sonraki anda X değerinin 1 olacağı anlamına geliyor; belli bir anda Y değeri 0 ise, bir sonraki anda X değeri 0 oluyor. Aynı şekilde, $Y = X$ eşitliği de belli bir anda X değeri 1 ise, bir sonraki anda Y değerinin 1 olacağını; belli bir anda X değeri 0 ise, bir sonraki anda Y değerinin 0 olacağını ifade ediyor. Bu küçük mantıksal sistemin iki kalıcı hali var: $X = Y = 0$ ve $X = Y = 1$. Bu iki hal sürekli sistemin uçlarda yer alan iki kalıcı haline denk düşüyor.

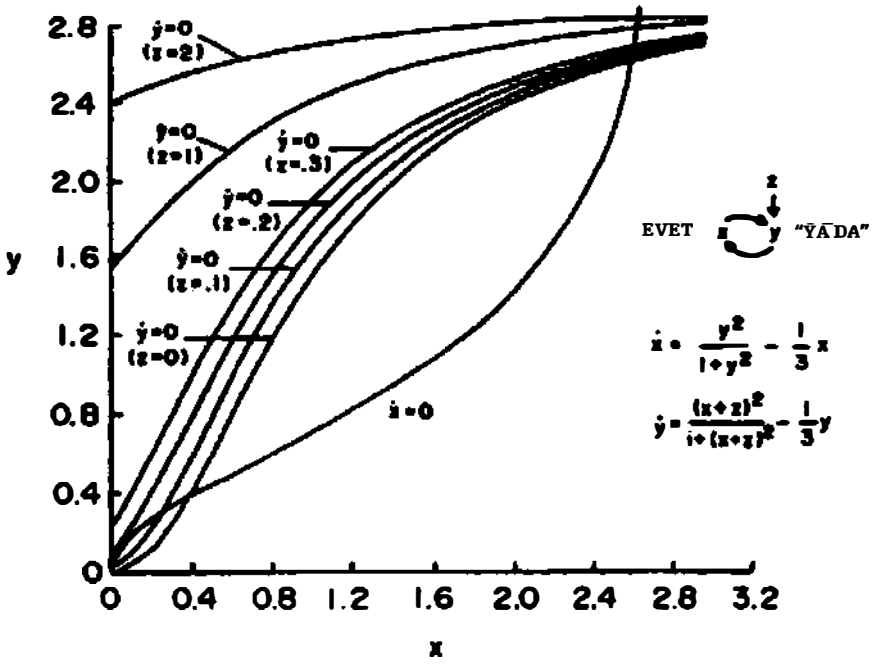
Denklem 5.2'deki küçük sürekli sistem K_1, K_2, K_3 parametreleri şeklinde çatallanmaları gösterebiliyor. K_2 değerini ayarlayarak 1,0'den 0,8'e ve 0,6'ya indirmemiz durumunda (Şekil 5.4*b*) Denklem 5.3'e ait sıfır büyüme eş–eğimleri kayarak, yalnızca tek bir noktada kesişecek şekilde birbirlerine göre pozisyon değiştiriyorlar. Parametrelere bu değerler verildiğinde, sistemin yalnızca tek bir kararlı kalıcı hali oluyor. İki sıfır büyüme eş–eğimi bir noktada kesişmek yerine birbirlerine teğet geçecek şekilde kaydıklarında da çatallanma gerçekleşiyor. Bundan sonra iki sıfır büyüme eş–eğimi biraz daha yana kayıp, yakın çevrede birbirlerine artık hiç değmedikleri zaman, birbirine komşu iki kalıcı hal tek bir çizgide birleşiyor ve yok oluyor. Boole fonksiyonları bir öğe tarafından hesaplanan mantıksal kuralı değiştirerek çatallanmaların sonuçlarını gösterebilir.

Şekil 5.5'te X, Y ve Z şeklinde biraz daha karmaşık üç değişkenli bir dinamik sistem görülüyor; bu sistemde X'i Y aktive ederken, Y'yi de birbiriyle işbirliği yapan sigmoid fonksiyonlar aracılığıyla ya X ya da Z aktive ediyor. $Z = 0$ olduğunda X ve Y'nin sıfır büyüme eş–eğimleri kesişerek üç kalıcı hal doğuruyor. Şekil 5.4*a*'da görüldüğü gibi, alt ve üst kalıcı haller kararlı. Ancak Z'nin artması durumunda, Y aktive oluyor ve Y sıfır büyüme eş–eğimini kaydırarak çatallanmaya yol açıyor; bu da alt kalıcı hali ortadan kaldırıyor. Eğer Z yüksek olmaya devam ederse, XY sistemi geriye kalan (yüksek) kalıcı hale doğru akıyor ve orada kalıyor. Bu noktadan sonra Z 0'a indirilirse sistem üst kararlı halde kalmaya devam ediyor. Kısacası, Z'nin geçici olarak aktive edilmesi durumunda XY sistemi geri dönüşsüz olarak alt kalıcı halden üst kalıcı hale geçebiliyor.

Doğrusal olmayan sürekli dinamik sistemlerin bu davranışları kendilerine denk düşen Boole sisteminde ifadesini buluyor. X ve Y değişkenleri birbirlerini

aktive ediyorlar; *Y* değişkeni ayrıca *Z* tarafından da aktive edilebiliyor. $Z = 0$ olduğunda *XY* sisteminin iki kalıcı hali var: $X = Y = 0$ ve $X = Y = 1$. $Z = 1$ olduğunda alt *XY* kalıcı hali ortadan kayboluyor ve *XY* sistemi üst kalıcı halde varlığını sürdürüyor. *Z* değişkeni geçici olarak 1 olduğunda, *XY* sistemi geri dönüşsüz olarak üst kalıcı hal olan $X = Y = 1$ konumuna geçiyor. Boole *XY* sistemi $X = Y = 1$ olarak aktif olmaya devam ediyor. Dikkat edilirse, Şekil 5.4'teki gibi burada da Boole idealleştirmesinde sürekli *XYZ* sisteminin kararsız ara kalıcı haliyle karşılaşmıyoruz.

Hücre ve gelişim biyolojisinde bu gibi dinamik davranışlarla sık sık karşılaşılıyor. Örneğin, çok sayıda reseptör proteinin ve enzimin aktiviteleri, zincirleme fosforilasyon ve defosforilasyon süreçleri tarafından kontrol altında tutuluyor. Şekil 5.5'teki sistemde olduğu gibi, bu zincirleme etkilerin çoğu zaman alternatif fosforilasyon örüntüleriyle kararlı durumda korunan geri bildirim döngüleri var ve bunlar dışsal bir girdiyle geri dönüşsüz olarak bu örüntülerden birine geçirilebiliyor.



Şekil **5.5** *X ve Y değişkenlerinin birbirlerini aktive ettiği, ama bunlardan birinin üçüncü bağımsız değişken olan Z tarafından kontrol edildiği üç değişkenli sistemin sıfır büyüme eş-eğimleri. Üçüncü değişken alttan üste sonra yine alta doğru değiştiğinde, çift kararlı XY sisteminin bir kalıcı halden öteki kalıcı hale geri dönüşsüz geçirilebileceğine dikkat edilmeli.*

Özetlersek, *mantıksal anahtarlama sistemleri* sigmoid fonksiyonla yönetilen doğrusal olmayan homolog bir dinamik sistemler sınıfının başlıca özelliklerini ortaya koyuyor, çünkü bu gibi sistemlerde yanıtların *uçlarda yer alan değişken değerleri* doğrultusunda keskinleştirilme eğilimi var. Bu da mantıksal ağlarla bu gibi sürekli sistemlerin mantıksal iskeletini ortaya konulabilmesine olanak veriyor. Bununla birlikte, mantıksal ağlarla ayrıntıların gözden kaçırıldığına, özellikle de sürekli bir sistemin *içsel kararsız kalıcı hallerinin* temsil edilemediğine dikkat edilmeli. Dolayısıyla, Boole ağları karikatür niteliğindeki ağlar, ama bu iyi bir karikatür ve doğrusal olmayan kapsamlı bir sürekli sistemler sınıfı üzerinde düşünmeye olanak verdiği gibi, bize anahtarlama sistemleri konusunu başlı başına ele almayı mümkün kılan güçlü bir idealleştirme de sunuyor. Nitekim artık anahtarlama sistemlerinin doğrusal olmayan birçok sistem açısından iyi idealleştirmeler olduğu konusunda geniş bir görüş birliği var (örneğin bkz., Glass ve Kauffman 1972; Glass ve Pasternack 1978a, 1978b; Glass ve Perez 1982; Hopfield ve Tank 1986a, 1986b). Öte yandan, anahtarlamalı ağların homoloğu olan doğrusal olmayan sistemler sınıfının ayırt edici özelliklerinin belirlenmesi, geniş çaplı bir matematiksel problem olmaya devam ediyor.

Otonom Boole Ağlarının Hal Uzayı Dinamikleri

Boole ağları ikili Açık–Kapalı değişkenlerinden oluşuyor. Bir ağda N sayıda bu türden değişken var. Her bir değişken kendisine girdiler sunan diğer bazı ağ değişkenleri tarafından düzenleniyor. Her bir değişkenin bir sonraki anda aktif mi (1) yoksa inaktif mi (0) olacağı anlamındaki *dinamik davranışı* mantıksal *anahtarlama kuralı ya da Boole fonksiyonu* tarafından yönetiliyor. Boole fonksiyonu, girdi değişkenlerinin belli bir anda gerçekleşebilecek her bir aktivite kombinasyonunda, düzenlemeye tabi değişkenin bir sonraki ana denk düşen aktivitesini belirliyor. Örneğin, iki girdili bir öğenin belli bir anda girdilerinden biri ya da öteki ya da ikisi de birden aktifse, o öğe bir sonraki anda aktif olabiliyor; bu "Ya da" Boole fonksiyonu. Öte yandan, bir öğenin bir sonraki anda aktif olabilmesi için, o anda her iki girdisinin de aktif olması gerekiyor; bu da "Ve" Boole fonksiyonu.

K'nin belli bir ikili öğeyi düzenleyen girdi değişkeni sayısını temsil ettiğini düşünelim. Her bir öğe aktif ya da inaktif olabileceği için, K sayıda girdinin hal kombinasyonu sayısı 2^K'dir. Bu kombinasyonların her biri için özgül bir Boole fonksiyonuyla düzenlenen öğenin aktif mi yoksa inaktif mi olduğunu belirlememiz gerekiyor. K sayıda girdinin her bir hal kombinasyonunda iki seçeneğin geçerli olduğu göz önüne alındığında, K sayıda girdi için toplam Boole fonksiyonu (F) sayısı şu formülle hesaplanacaktır: 2^K

$$F = 2^{2^K}$$

K değeri arttıkça mümkün olan Boole fonksiyonu sayısı hızla artıyor. Daha sonra göreceğimiz gibi, geniş Boole ağlarında kolektif düzen dinamiklerinin belirmesi açısından, özgül bazı Boole fonksiyonu alt grup olanakları önem taşıyor.

Bir Boole ağına sistem dışından hiç girdi yoksa, bu ağ otonomdur ve davranışı yalnızca kendisine bağlıdır. Böyle bir ağı tanımlamak için, her bir ikili öğeye düzenleyici girdi sunacak *K* sayıda öğeyi seçmek ve her birine *K* sayıda girdinin mümkün olan Boole fonksiyonlarından birini atamak gerekir.

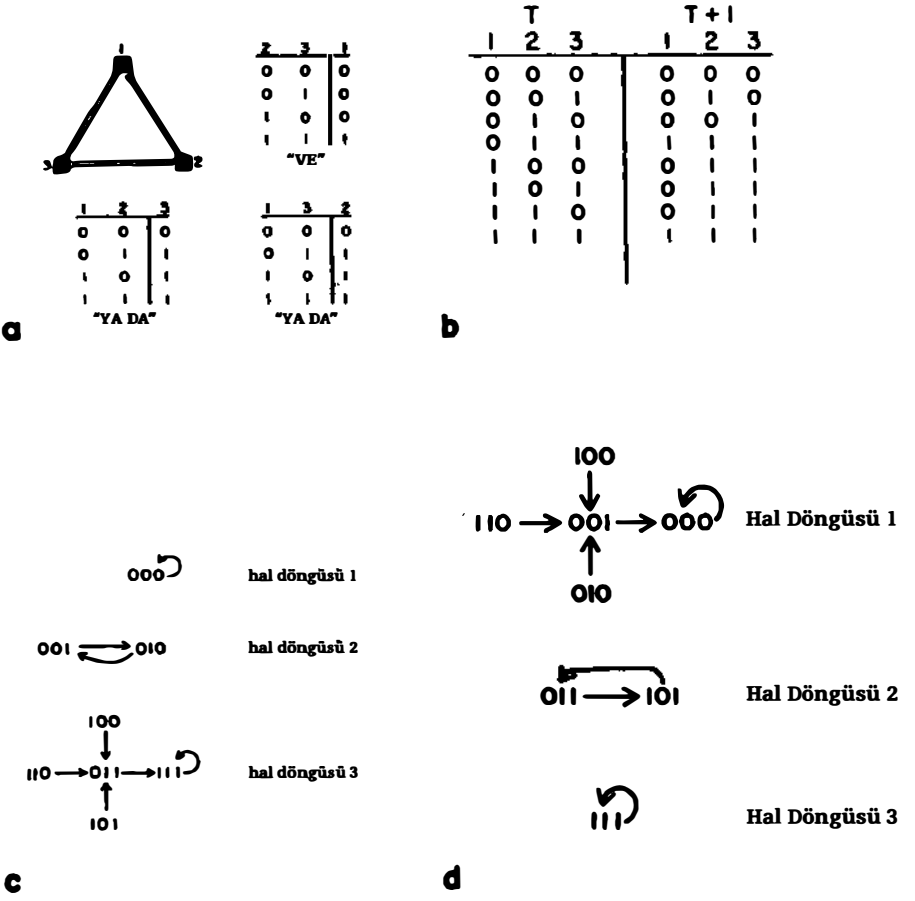
Şekil 5.6*a*'da üç öğeden oluşan otonom Boole ağı görülüyor. Her öğe diğer ikisinden girdi alıyor. Birinci öğe "Ve" işleviyle yönetiliyor; ikinci ve üçüncü ağlar "Ya da" işleviyle yönetiliyorlar. Boole ağlarının en basit sınıfını bütün öğeleri aktivitelerini aynı anda güncelleştiren *senkron* ağlar oluşturuyor. Bunu yapmak için her öğe kendisinin *K* sayıda girdisinin aktivitelerini inceliyor, Boole fonksiyonuna baş vuruyor ve bir sonraki aktivite halinin ne olması gerektiğini öngörüyor. Bu durum Şekil 5.6*b*'de özetleniyor. Boole kurallarını burada yeniden veriyorum. Üç öğenin gerçekleşmesi mümkün olan 2^3 aktivite kombinasyonu, ağın tek bir haline denk düşüyor. Belli bir anda her bir hal bütün öğelerin kendi düzenleyici girdilerinin değerlerini gözden geçirmelerine ve bir an sonraki kendi aktivitelerinin ne olacağını öngörmelerine neden oluyor. Dolayısıyla, sistem her an bir halden kendisinden sonra gelen benzersiz hale geçiyor. Bir dizi andan sonra sistem *yörünge* adı verilen, birbirini izleyen hallerden geçerek yoluna devam ediyor. Şekil 5.6*c*'de işte bu yörüngeler gösteriliyor.

Otonom Boole ağlarının belirleyici önem taşıyan birinci özelliğini şöyle tanımlayabiliriz: Hal sayısı sonlu olduğu için, sistemin sonunda daha önce karşılaştığı bir hale yeniden girmesi kaçınılmaz; bu belirlenimci bir sistem olduğu ve daima belli bir hali bir diğer belli hal izleyeceği için, bu noktadan sonra sistem tekrar tekrar bu *hal döngüsü etrafında dönecektir*. Bu hal döngüleri Boole ağının *dinamik çekicilerini* oluşturur. Bir hal döngüsüne akan ya da onun üzerine oturmuş bir haller kümesi o hal döngüsünün *çekim havzasıdır*. Hal döngüsünün *uzunluğu* döngü üzerindeki hal sayısına bağlıdır ve kalıcı hallerde 1 ile 2^N arasında değişir.

Bu türden her ağın en az bir hal döngüsü çekicisi olması gerekir, ama hal döngülerinin her birinin kendi çekim havzasından beslenen birden fazla çekicisi de olabilir. Ayrıca, her bir hal döngüsü yalnızca bir hal döngüsünü beslediği için, hal döngüleri kümesi sistemin dinamik çekicisini oluşturur ve bu döngülerin havzaları sistemin 2^N hal uzayını *parçalara ayırır*.

Şekil 5.6*a*'daki basit Boole ağının üç hal döngüsü çekicisi var (Şekil 5.6*c*). Bunların her biri ağdaki *N* sayıda öğenin farklı bir *yinelemeli asimptotik aktivite örüntü seçeneğini* oluşturuyor. Sistem kendiliğinden bırakıldığında, sonunda hal döngüsü çekicilerinden birine yerleşecek ve varlığını orada sürdürmeye devam edecektir.

Çekicilerin minimal düzeydeki tedirgenmeler karşısındaki kararlılığı değişebiliyor. Boole ağında minimal bir tedirgenme, öğenin aktivitesinin geçici



Şekil **5.6** *(a) Her biri diğer ikisine girdi sağlayan iki değişkenli 3 öğesi olan bir Boole ağının bağlantı şeması. (b) (a)'daki Boole kurallarının, T zamanda bütün $2^3 = 8$ haller için her bir öğenin bir sonraki an olan T + 1 zamandaki aktivitelerini göstermek amacıyla yeniden yazılmış hali. Soldan sağa okunduğunda bu şekil her bir hal için izleyen durumu gösteriyor. (c) Önce (a) ve (b) şekillerinde gösterilen otonom Boole ağının bir sonraki hale geçişler oklarla gösterilerek ifade edilen hal geçişi grafiği ya da davranış alanı. (d) İkinci öğenin "Ya da" halinden "Ve" haline geçiş kuralını değiştirmenin etkileri.*

olarak yön değiştirip karşıt hale geçmesi anlamına geliyor. Şekil 5.6c'yi ele alalım. İlk hal döngüsü zaman içinde varlığını koruyan bir kalıcı hal ya da 1 (000) uzunluğunda bir hal döngüsü. Herhangi bir öğenin geçici olarak yön değiştirip, örneğin yönünü (100)'a, (010)'a ya da (001)'e döndürüp aktif hale gelmesi durumunda, sistem diğer iki çekim havzasından birine geçiyor. Bu durumda (000) hal döngüsü çekicisinin her türlü tedirgenme karşısında kararsız olduğu görülüyor. Buna karşılık, üçüncü hal döngüsü de bir kalıcı hal (111), ama tek başına

etki yapan bütün (011), (101) ya da (110) tedirgenmeleri karşısında aynı çekim havzasında kalmaya devam ediyor. Dolayısıyla, bu çekicinin karşılaşılabilecek bütün minimal tedirgenmeler karşısında kararlı olduğunu görüyoruz.

Boole ağındaki yapısal bir tedirgenme bağlantılarda ya da Boole kurallarında daimi bir "mutasyon" anlamına geliyor. Şekil 5.6*d*'de ikinci öğenin mutasyonla "Ya da" işlevinden "Ve" işlevine geçirilmesinin sonuçlarını yöneten kuralları gösteriyorum. Gördüğünüz gibi, bu değişiklik hal döngüsü (000)'ı ya da hal döngüsü (111)'i değiştirmezken, hal döngüsü (101)'i değiştiriyor. Bunun yanında, yalıtılmış bir hal olan hal döngüsü (000), bu koşullarda bir çekim havzasından besleniyor ve bütün minimal tedirgenmeler karşısında kararlı kalıyor; buna karşılık, hal döngüsü (111) artık yalıtılmış bir hale geçiyor ve bütün minimal tedirgenmeler karşısında kararsızlaşıyor.

Özetlersek, otonom Boole ağlarının aşağıdaki nitelikleri doğrudan ilgimizi çeken özellikler:

1. Bir hal döngüsünü çevreleyen (döngünün *uzunluğu* adı verilen) hal sayısı. Bu uzunluk kalıcı haldeki bir halden, 2^N hale kadar değişebiliyor.
2. Alternatif hal döngüsü sayısı. En az bir adet bulunması gerekiyor, ama maksimum 2^N'e kadar artabiliyor. Bunlar sistemin bütününün farklı daimi asimptotik davranışları.
3. Hal döngüsü çekicilerini besleyen çekim havzalarının boyutları.
4. Çekicilerin minimal bir tedirgenme, herhangi bir öğenin ters yöndeki aktivite değerine geçmesi karşısındaki kararlılık düzeyi.
5. Tek bir ikili değişkenin aktivitesini geçici olarak değiştirme sonucunda dinamik davranışta ortaya çıkan (*hasar* adı verilen) zincirleme değişiklikler.
6. Boole kurallarındaki mutasyonlar sonucunda dinamik çekicilerde ve çekim havzalarında yaşanan değişiklikler. Bu değişiklikler bu türden Boole ağlarının sistemin yapısında ve kurallarında değişikliklere yol açan mutasyonlar sonucunda üzerinde evrildiği uyumluluk sahalarının ayırt edici özelliklerinin altını çiziyor.

Boole ağları ayrık dinamik sistemler. Öğeleri aktif ya da inaktif oluyor. Sürekli ve ayrık belirlenimci dinamik sistemler arasındaki başlıca fark, ayrık sistemde iki yörüngenin birleşebilmesi. Somutlarsak, Şekil 5.6*c*'da birden fazla halin aynı ardıl halde yakınsaması gösteriliyor.

Biyolojik açıdan çekicilerin büyük önemi var; bu nedenle de üzerinde durmamız gerekiyor. Karmaşık sistemin çoğunda sistemler çekicilere yerleştikleri için, bu sistemlerin yaptıkları işin çoğu çekicilerle ilgili. Hal uzayında geriye kalan hallere de bu çekicilere giden yollar boyunca geçici olarak giriliyor. Sibernetik genom sistemlerinden bağışıklık sistemlerine, nöral ağlarına, organ sistemlerine, topluluklara ve ekosistemlere kadar bütün dinamik sistemlerde çekicilerle

karşılaşıyoruz. Örneğin, genom düzenleyici ağdaki farklı çekiciler organizmadaki farklı hücre tipleri olarak yorumlanabilir (Kauffman 1969, 1974, 1986a, 1986c, 1986d; Bölüm 12); immün ağlardaki farklı çekiciler farklı bağışıklık hallerine denk düşüyor (Jerne 1974, 1984; Kaufman, Urbain ve Thomas 1985; Fanner, Packard ve Perelson, 1986; Kaufman ve Thomas 1987; deBoer 1988; Hoffman, Kion vd. 1988; Kaufman 1988; Perelson 1988; Sieburg 1988); nöral ağlardaki farklı çekiciler, bu ağın kendi dünyasını "bilmesini" mümkün kılan farklı bellekler ya da kategoriler olarak yorumlanıyor (McCulloch ve Pitts 1943; Little 1974; Hopfield veTank 1986a, 1986b; Rummelhart ve McClelland, 1986; Derrida, Gardner ve Zippelius 1987; Kurten 1988a, 1988b); kardiyak sistemlerdeki farklı çekiciler normal ve anormal kalp ritimlerine denk düşüyor (Mackey ve Glass 1988); ekosistemlerdeki farklı çekiciler türlerin bolluğuna ilişkin farklı kararlı öğelere denk düşüyor (May 1976). Dolayısıyla, birbirleriyle etkileşim içindeki yüzlerce, binlerce, hatta milyonlarca öğesi olan karmaşık sistemlerdeki çekicilerin ayırt edici özellikleri, kaçınılmaz bir biçimde hem gelişim hem de evrim süreçlerinin temelinde büyük önem taşıyor. İşte karmaşık sistemlerdeki çekicilerin tam da bu gibi beklenen ayırt edici özelliklerini Boole ağı topluluklarında değerlendirebiliyoruz.

Rastgele Bağlantılı Boole Ağlarında Kaos ve Düzen Doğrultusunda Faz Geçişi

Birinci bölümde, eğer sistemler düzen sağlamayı başaracaksa dış müdahalenin gerekli olduğuna ilişkin sezgilerimizi yönlendirmede termodinamiğin ikinci yasasını, istatistiksel mekanik ve gaz modelinin oynadığı rolü tartıştım. Kavramsal açıdan bu, evrim sürecinde seçilimin yegane düzen kaynağı olduğu fikriyle bağlantılı bir model. Oysa ikinci yasa aslında her sistemin kendi dinamiklerine bağlı *kısıtlamalar çerçevesinde* mümkün olan maksimum düzensizliğe ulaşmaya çalıştığını belirtiyor. Mükemmel bir esneklik düzeyine sahip olan gazlarda dinamik yasaları ergodikliği güvence altına alıyor. Yani yörünge hal uzayında küçük çekicilerde toplanmak yerine hal uzayının bütününde rastgele geziniyor. Böyle bir sistemi hal uzayının alt hacimlerine sıkıştırabilmek için dışarıdan muazzam miktarda çaba harcanması gerekiyor. Buna karşılık, diğer birçok dinamik sistemin küçük çekicileri besleyen çekim havzaları varsa, bu gibi sistemler *kendiliğinden* hal uzaylarının küçük hacimlerine yerleşebiliyorlar. Bu gibi sistemlerde dışarıdan çaba harcanması gerekmeksizin kendiliğinden düzen ortaya çıkıyor. Görüldüğü gibi küçük çekicilerin belirme olanağı biyoloji açısından büyük önem taşıyor. Böylece ortaya çıkan düzenin hücre tiplerinin, bağışıklık yanıtlarının, nöral ağlarda kategoriler oluşmasının ve birlikte evrilen sistemlerdeki kararlılığın ayırt edici özelliklerini oluşturabilen düzen, daha sonra doğal seçilimin kullanabileceği olanakları yaratıyor.

Binlerce öğenin karşılıklı aktivitelerinin eşgüdümünü sağlayan Boole ağları çok geniş kapsamlı düzen dinamikleri ortaya çıkarabiliyor. Sezgilerimizin bizi

yanılttığını görüyoruz. Evrimin başlangıçtan itibaren hizmetinde beklenmedik bir düzen var. Burada Boole ağlarının davranışlarını özetliyorum ve bunu yaparken ağdaki öğe sayısını veren *N*, ağdaki her bir öğeye gelen ortalama girdi sayısını veren *K*, ve ağda kullanılması mümkün olan $(2^2)^K$ Boole fonksiyonu alt grubu üzerinde etkili olan özgül yanlılıkları ölçen *P* değerlerini temel alıyorum. *K* değeri *N*'den 1'e doğru azalırken, $K = 2$ noktasında bir faz geçişi gerçekleştiğini görüyoruz. *K* değeri 2'den büyükken davranış kaotik. $K = 2$ noktasında düzen kristalleşiyor. Kaostan düzene doğru aynı faz geçişiyle *P* değerinin yavaşça değişmesi sırasında da karşılaşıyoruz. Düzenle kaos arasındaki geçiş bölgesi üzerinde daha sonra duracağız. Bu rejimde karmaşık dinamikler ortaya çıkıyor. Kaosa geçiş yakınlarındaki düzenli rejimi tercih edenin, gerçekleşmesini sağlayanın ve sürdürenin doğal seçilim olduğunu düşünmemize yol açacak gerekçelerle karşılaşacağız. Buna bağlı olarak da bu rejimdeki paralel işlemli karmaşık ağlara ait ortak özelliklerin biyolojik evrenseller olanaklar olarak karşımızda belirdiğini göreceğiz.

Bu parametrelerin beklenen etkisini değerlendirmek amacıyla, Boole ağları topluluğu üyelerinin herhangi bir sabit *N*, *K* ve *P* değeri için tipik davranışlarını analiz ettim. Aşağıda vereceğim ilk sonuçlar Boole fonksiyonunun seçiminde herhangi bir yanlılığa işaret etmiyor; dolasıyla geriye yalnızca *N* ve *K* parametreleri kalıyor. analizi daha da basitleştiriyorum ve her ikili öğenin tam olarak *K* sayıda girdisi olması koşulunu temel alıyorum.

K sayıda girdi alan *N* sayıda öğe bulunan Boole ağlarının tipik davranışını analiz etmek için, bu gibi ağları kapsayan topluluktan rastgele örnekleme yapmak, bunların davranışlarını incelemek ve istatistiksel veriler toplamak gerekiyor. Dolayısıyla, bunu başarmak için oluşturulan sayısal simülasyonlar topluluğun bütünüyle rastgele bir örneğini oluşturuyor. Bu nedenle her bir öğeye gelen *K* sayıda girdi önce rastgele seçiliyor, sonra sabitleniyor; aynı şekilde her bir öğeye atanan Boole fonksiyonu da önce rastgele seçiliyor, sonra da sabitleniyor. Sonuç olarak ortaya çıkan ağ *NK* ağları topluluğunun özgül bir üyesi oluyor.

Dolayısıyla rastgele *NK* Boole ağlarının belirgin biçimde düzensiz sistem örnekleri olduğunu vurguluyorum (Kauffman 1969, 1984a, 1986a; Fogelman–Soulie 1984, 1985a, 1985b; Derrida ve Pommeau 1986; Derrida 1987a, 1987b; Stauffer 1987a, 1987b; Flyvberg ve Kjaer 1988). Hem bağlantılar hem de Boole fonksiyonları rastgele atanıyor. Bu türden herhangi bir ağ incelendiğinde, etkileşimlerin ya da *N* sayıda bileşen arasındaki "girdi hatlarının" karmaşık bir dolanık yumak oluşturduğu ve genellikle bir öğenin davranışını ifade eden mantıksal kuralın ağ komşularından farklı olabileceği görülecektir. Soyut anlamda ele alındığında bu gibi Boole ağları ikinci ve üçüncü bölümlerde üzerinde durduğumuz spin camlarına ve *NK* sahası ailelerine benziyor. Ancak burada rastgele bağlantılı diyagramları ve rastgele mantıkları olan ağlar oluşturuyoruz ve yine de düzenli bir davranış belirip belirmediğini inceliyoruz. Bu dav-

ranışın *paralel işlemli bir ağda* ortaya çıktığına dikkat edilmeli. Ağdaki bütün öğeler bir sonraki aktivitelerini aynı anda hesaplıyorlar. Rastgele ağlarda düzenle karşılaşırsak, bu durum rastgele bir mantığı olan rastgele paralel ağların, görünürdeki yapısal ve mantıksal kakofoniye rağmen düzen içerdikleri anlamına gelecektir.

Tablo 5.1'de şu parametreler için belirgin özellikler özetleniyor: $K = N$, $K > 5$, $K = 2$, $K = 1$.

TABLO 5.1 *Farklı K Değerleri İçin Rastgele Bağlantılı Boole ağlarının Özellikleri*

	Hal döngüsü uzunluğu*	Hal döngüsü çekici sayısı	Homeostatik denge	Tedirgenme ardından döngülere erişilebilirlik
$K = N$	$0.5 \times 2^{N/2}$	N/e	Düşük	Yüksek
$K > 5$	0.5×2^{BN} $(B > 1)$	$\sim N^{\left[\frac{\log\left(\sqrt{\frac{1}{2}} \pm \alpha\right)}{2}\right]}$; $\alpha = p_{(K)} - \frac{1}{2}$	Düşük	Yüksek
$K = 1$	$(\pi/2)^{1/2}(N^{1/2})$	N'de üstel		
$K = 2$	$\sqrt{N}$	$\sqrt{N}$		

*Birinci sütun: Hal döngüsü uzunluğu bir hal döngüsündeki medyan hal sayısıdır. İkinci sütun: Bir ağın davranışında hal döngüsü çekicilerinin sayısı. ($\alpha = P_K - ½$; burada P_K on K girdilerinin bütün Boole fonksiyonlarının ortalama içsel homojenliğini temsil ediyor; bkz. metin). Üçüncü sütun: Homeostatik denge terimiyle bir öğenin aktivitesinin geçici olarak tersine dönmesinden sonra aynı hal döngüsüne geri gelme eğilimi kastediliyor. Dördüncü sütun: Erişilebilirlik terimiyle her bir hal döngüsünde bir öğenin aktivitesinin geçici olarak tersine dönmesi sonucunda gerçekleşmesi mümkün olan bütün minimal tedirgenmelerden sonra, ağın akabileceği diğer hal döngülerinin sayısı kastediliyor.

K = N: Grand Topluluk. Bu ağ topluluğunda maksimum düzensizlik egemen. Her bir öğe diğer bütün öğelerden girdi aldığı için, tek bir bağlantı şeması olanağı var. Her bir öğeye atanan Boole fonksiyonu 2^{2^N} mantıksal kural olanağı arasından rastgele seçiliyor. Dolayısıyla, bu topluluk N sayıda değişkenli, mümkün olan en geniş Boole ağı topluluğuna denk düşüyor. Boole fonksiyonu alt grubunda $K < N$ olan ya da P gibi bir kısıtlaması olan topluluklar bu büyük (*grand*) topluluğun alt gruplarını oluşturuyorlar.

Maksimum ölçüde düzensiz böyle sistemlerde N sayıda öğeden her birine rastgele bir Boole fonksiyonu atandığı için, her halin bir sonraki hali, mümkün olan 2^N hal arasından bütünüyle rastgele bir seçim olacaktır. Bu nedenle, bu topluluk zaman zaman *rastgele eşleme modeli* diye de adlandırılıyor. $K = N$ sayıda girdisi olan ağlar giderek artan bir ilgiyle inceleniyor (Kauffman 1969, 1971a, 1971b, 1974, 1984a, 1986a, 1986c, 1986d; Wolfram 1983, 1984; Gelfand ve

Walker 1984; Coste ve Henon 1986; Derrida ve Flyvberg 1987b; Derrida ve Bessis 1988). Bu ilgi kısmen bu aşırı ölçüde düzensiz durumun analitik basitliğini yansıtıyor, ama kısmen de maksimum ölçüde düzensiz olan bu sistemde bile beklenmedik bir düzenle karşılaşılmasından kaynaklanıyor. Bu sistemlerdeki çekicilerin çok uzun ve tedirgenmelerin çoğu karşısında kararsız oldukları görülüyor, ama farklı çekici sayısı az.

Bu Boole ağlarında kaotik davranışlar başlıca iki şekilde ortaya çıkıyor; bunlar hal döngülerinin uzunluğu ve başlangıç koşullarına duyarlılık. Tablo 5.1'de beklenen medyan hal döngüsü uzunluğunun 0,5 x $2^{N/2}$ olduğu görülüyor.

Döngü uzunluğu ölçeğinin $\sqrt{2^N}$ olduğunu, burada 2^N'nin toplam hal sayısını ifade ettiğini göstermek oldukça kolay ve öğretici. $2^N = M$'i ele alalım. Başlangıçtaki halden işe koyulalım ve bir sonraki hali rastgele seçelim. Başlangıçtaki halin kendinden sonraki hal olarak kendini seçip bir döngü oluşturma olasılığı $1/M$'dir. Bu durumda seçilen bir sonraki halin bir başka hal olma olasılığı $1 - 1/M$ olur. Seçilen ikinci halin bir sonraki hal olarak başlangıç halini ya da kendisini seçip bir hal döngüsü oluşturma olasılığı $2/M$'dir. Bu durumda da ikinci halin bir hal döngüsü oluşturmayı başaramaması ve dizinin üçüncü bir halde devam etme olasılığı $1 - 2/M$ olur. Dolayısıyla, birbirini izleyen L adımdan sonra dizinin bir hal döngüsü oluşturmaksızın devam etme olasılığı (P_L) şöyle olur:

$$P_L = \Pi\,(\,1 - 1/M\,)\,(1 - 2/M)\,(1 - 3/M)\,\ldots\,(1 - L/M) \qquad (5.4)$$

İkinci bölümden hatırlayacağımız bir fikir yürütme temelinde, L arttıkça bu çarpımın değeri düşer ve sonunda 0,5'in altına iner. L'in bu değerinde böyle dizilerin yarısı hal döngüleri oluşturacak şekilde kendi üzerine kapanır, diğer yarısı ise kapanmaz. L'in değeri döngülerin ne zaman oluşacağını gösteren tahmini bir medyan değer. Bir döngü oluştuğunda geri bildirim döngüsünün rastgele herhangi bir L halinde olacağını görmek kolay. Dolayısıyla, döngü ortalama olarak $L/2$ dolaylarında olacaktır. Basit bir cebir işlemiyle şu sonucu elde ederiz:

$$\text{Medyan döngü uzunluğu} = 0{,}5\,\sqrt{M} = 0{,}5\,\sqrt{2^N} \qquad (5.5)$$

N arttıkça $0{,}5\,\sqrt{2^N} = 2^{N/2}$ hal döngüsü uzunlukları muazzam bir artış gösterir. Örneğin $N = 200$ için ortalama uzunluk $2^{100} \approx 10^{30}$ olur. Bu durumda çekicinin bir ucundan öteki ucuna ulaşabilmek için hal geçişinin mikro saniyesi başına yaklaşık olarak evrenin yaşının bir milyar katı süre gerekecektir. Bunun hal uzayında gezinip sonunda geri dönmek açısından "büyük" bir çekici çekici olduğu kesin. N arttıkça uzunlukları *üstel* artış gösteren bu gibi çekicileri *kaotik* olarak nitelendireceğim. Bunu söylemek çekicideki akışın, daha önce tartıştığımız düşük boyutlu kaosta olduğu gibi, ıraksak olduğu *anlamına gelmiyor*. Hal döngüsü tek boyutlu limit döngünün bir benzeri.

$K = N$ sayıda girdisi olan ağlar aynı zamanda başlangıç koşullarına maksimum duyarlılık gösteriyorlar. Her bir halden sonra gelen hal rastgele seçildiği için, belli bir halin bir öğenin aktivitesini tersine çevirme yoluyla tedirgenmeye uğraması durumunda bir an sonra bu hali izleyecek hal ile tedirgenmeye uğramasa kendisini izleyecek hal arasındaki ilişki bütünüyle rastgeledir. Dolayısıyla minimal değişiklikler neredeyse anında muazzam aktivite değişikliklerine yol açar.

Kaotik davranışa işaret eden bulgulara rağmen, rastgele eşleme modelinin sergilediği düzen çarpıcı: Döngülerin sayısı az, bu da çekim havzalarının sayısının da az (N/e) olmasına neden oluyor. Bu durumda 200 öğesi olan bir sistemin yalnızca 74 dolaylarında farklı asimptotik davranış örüntüsü olacaktır. Daha da çarpıcı bir bulgu, yaklaşık 10 bin öğesi bulunan ve medyan 2^{5000} uzunlukta kaotik çekicileri olan bir sistemde yalnızca 3700 dolaylarında farklı çekici bulunacaktır. Bu da bize aşırı ölçüde karmaşık düzensiz sistemlerde bile ortaya çıkan düzene ilişkin ilginç bir bilgi veriyor.

$K = N$ rastgele eşleme modellerinin önemli iki özelliği daha var. Birincisi, çekim havzalarının boyutları tek tip değil. Muazzam genişlikteki az sayıda havza az sayıda geniş hal döngüsünü beslerken, çok sayıda küçük çaplı havza daha küçük çaplı hal döngülerini besliyor. İkincisi, her bir hali izleyen hal bütünüyle rastgele belirlendiği için, herhangi bir hal döngüsünün tedirgenmeler karşısındaki kararlılığı yalnızca döngünün çekim havzasının boyutlarına eşit. Bu eşitlik çekicilerin çoğunun birçok tedirgenme karşısında kararsız olduğunu düşündürüyor. Ayrıca her bir çekicinin diğer bütün çekicilerin yanında yer aldığını düşündürüyor; bu da herhangi bir ikili öğenin aktivitesini geçici olarak tersine çeviren bir minimal tedirgenmein, ağı ilk çekiciden diğer herhangi bir çekicinin havzasına yönelteceği anlamına gelecektir. Dolayısıyla bu ağ, çekicileri hedef alan minimal tedirgenmelerle her bir çekiciye ulaşabiliyor.

K ≥ 5: Boole fonksiyonlarında İçsel Homojenlik, P Parametresi ve Ortalama Alan Yaklaşımı. $K = N$ sayıda girdisi olan ağların başlıca özelliği olan sınırlı sayıda kaotik çekiciye sahip olma durumu, ikili değişken başına düşen girdi sayısı beşe, hatta belki de üçe düştükçe devam ediyor. Öğe başına düşen girdi sayısı yaklaşık beş ya da daha fazla olan ağlarla ilgili analitik sonuçlar var. $K = 4$ ve $K = 3$ için sayısal sonuçlar var. Çekicilerin üstel uzama hızının düşük K değerlerinde düşük olduğu ve K değeri N'ye yaklaştıkça artarak $N/2$ olduğu görülüyor. Analitik sonuçlar fizikçilerin ortalama alan yaklaştırımı adını verdikleri yöntemle belirleniyor.

Hal döngüsü çekicilerinin beklenen uzunluğu hal uzayında yörüngelerin yakınsama düzeyine göre belirleniyor. İki yörünge nadiren yakınsıyorsa, döngüler genellikle çok uzun oluyor. Hal uzayında yakınsamalar sıksa, çekiciler genellikle daha kısa oluyor. Bir Boole fonksiyonunun *içsel homojenlik* olasılığını (P) tanımlayarak bu sezgileri yararlı kılmak kolayca mümkün.

K girdi değişkenli her Boole fonksiyonunda bu değişkenler için 2^K değer kombinasyonu olanağı var. Fonksiyon bu 2^K olanaklardan her birine, düzenlenen öğenin bir sonraki aktivitesi olarak 1 ya da 0 değeri atıyor. Bir Boole fonksiyonundaki değerlerin hepsi 1 olabileceği gibi (totoloji), hepsi 0 da olabiliyor (çelişme), ama tipik durumda değerlerin yaklaşık yüzde 50'si 1, yüzde 50'si de 0. Boole fonksiyonunun içsel homojenliği (*P*) 1 değerine ya da 0 değerine sahip 2^K pozisyon oranlarından hangisinin yüzde 50'nin üzerinde olduğuna göre tanımlanıyor (Gelfand ve Walker 1984). Örneğin, içsel homojenliği 0,8 olan bir Boole fonksiyonunda belirleyici 2^K pozisyonlarının yüzde 80'i ya 1 ya da 0.

Genelliği kaybetmeden, $K = N$ olan $P = 0{,}8$ yanlılıkta bir Boole ağını ele alalım; bu durumda bütün fonksiyonlar 2^N pozisyonlarının yüzde 80'ininde 1 değerini alacaktır. Böyle bir ağda özgül bir merkezi halin (1 1 1 1 1 ... 1 1 1 1 1) tercih edilen hal olacağı açık. Bunun sonucunda da birçok hal kendilerinden sonra gelecek bu hale yakınsayacaktır. Nitekim, merkezi hale doğru yakınsayan hal sayısının muazzam boyutlarda olduğu görülüyor:

$$\text{Yakınsama} = 0{,}8^N 2^N = 1{,}6^N \tag{5.6}$$

$K = N$ girdisi olan böyle ağları, *P* değerine bağlı olarak yanlılık gösteren *yanlı rastgele eşlemeler* olarak nitelendiriyoruz. Bu sabit $P = 0{,}8$ değerini temel alırsak ve bütün hallerde kendine yakınsamanın merkezi hal kadar yüksek olduğunu varsayarsak, medyan hal döngüsü uzunluğu için *N* ve *P* değerlerine göre tahmini bir alt sınır hesaplayabiliriz (Kauffman 1984a). Böyle bir akıl yürütmeyle Denklem 5.4 ve 5.5 ile şu sonuçları elde ederiz:

$$\text{Beklenen medyan döngü uzunluğu} = (0{,}5)\,(1 / \sqrt{P})^N \tag{5.7}$$

$B = 1 / \sqrt{P}$ olduğunu varsayalım. $B > 1$ olduğu için bu durumda *N* arttıkça döngü uzunluğu da üstel artış gösterecektir:

$$\text{Medyan döngü uzunluğu} = 0{,}5B^N \tag{5.8}$$

Denklem 5.8'nın belirleyici önem taşıyan sonuçlarından biri, *N* arttıkça hal döngülerinin küçük kalmasını garanti altına almak için tek başına içsel homojenlik *P* değerinin *sabit* kalmasının, dolayısıyla da hal uzayında buna denk düşen bir yakınsamanın yeterli olamayacağı. (Burada "küçük kalmak" derken *N* arttıkça hal döngülerinde daha hızlı bir doğrusal artış olmadığını kastediyorum.)

İçsel homojenlik *P* değerinin yanlılığa yol açtığı $K = N$ girdili ağlarda vardığımız bu sonuçları genişleterek, *yanlı olmayan* $K > 5$ ağlarına da uygulayabiliriz. Ana fikir basit. $K = 1$, $K = 2$, $K = 3$, $K = 4$, . . . Boole fonksiyonlarının girdilerine baktığımızda, bunların her birinin bir 2^{2^K} fonksiyon kümesini tanımladığını görürüz. Her bir fonksiyon için içsel homojenlik *P* değerini hesaplayabiliriz.

Bu yoldan $K = 1, K = 2, \ldots$ girdileri olan bütün Boole fonksiyonlarının ortalama içsel homojenliğini tanımlayabiliriz. Bu durumda K'nin fonksiyonu olarak ortalama içsel homojenlik değeri P_K'yi hesaplayabiliriz (Kauffman 1986d):

$$P_K = \frac{1}{2} + 2^{-(2^K+1)} \cdot \binom{2^K}{2^{K-1}} \tag{5.9}$$

İçsel homojenliğin $K = 2$ noktasında tepeye ulaştığını ve bu noktadan sonra K arttıkça azaldığını görüyoruz (Tablo 5.2). Bunun nedeni açık. $K = 2$ gidisi olan ağlarda 16 Boole fonksiyonundan sekizinde ya üç adet 0 değeri ve bir adet 1 değeri var ya da üç adet 1 değeri ve bir adet 0 değeri var. Bu fonksiyonlarda $P = 0{,}75$. K arttıkça, böylesine yüksek P değerleri olan fonksiyonlar giderek seyrekleşecektir, bunun sonucunda da ortalama P değeri düşecektir.

TABLO 5.2 *K Girdilerinin Fonksiyonu Olarak İçsel Homojenlik P Değerleri*

K	P
1	0,5
2	0,6875
3	0,6367
4	0,5982
5	0,5699
6	0,5497
7	0,5352

K değişkenlerinin Boole fonksiyonlarına ilişkin seçimlerin rastgele yapıldığı ağlarda medyan hal döngüsü uzunluklarının beklenen alt sınırını belirlemek amacıyla, K değerinin fonksiyonu olarak ortalama içsel homojenlik değeri P_K kullanılabilir. $K = N$ olan Denklem 5.8'e dayanarak, sabit bir P değerinin hal döngüsü uzunluğunun tahmini alt sınırını hesaplamaya olanak verdiğini biliyoruz. $K = N$ olduğu zaman herhangi bir fonksiyonda 1 ya da 0 değerlerinin nerede yer alacakları bütünüyle rastgele belirlenir ve yegâne yanlılık etmeni P'dir. Somut olarak ele alırsak, $K = 5$ ve $N = 50$ olduğu zaman her fonksiyonda 1 ya da 0 değerlerinin nerede yer alacakları her bir öğenin girdisi olan beş öğenin değerlerine bağlıdır, yani rastgele ***değildir***. Ama kabaca akıl yürüterek bir sonuca varmaya çalışalım: $K \geq 5$ olduğunda her bir öğenin beş girdisinin rastgele seçilerek belirlendiği fonksiyondaki pozisyonlar neredeyse rastgele altüst oluyor. Bu durumda, bu kaba ortalama alan yaklaştırımı temelinde B değerlerini hesaplamak için Denklem 5.9'u kullanabiliriz (Tablo 5.3). Denklem

5.6'da B için bu değerleri kullandığımızda, K değerleri için $K = N$'ye kadar hayli büyük beklenen döngü uzunluğu değerlerine ulaşabiliriz. Elbette bu sonuçlar, N arttıkça $K = 5$'ten $K = N$'ye kadar sabit herhangi bir K değeri için *hal döngüsü uzunluklarındaki üstel artışın* devam edeceğini gösteriyor.

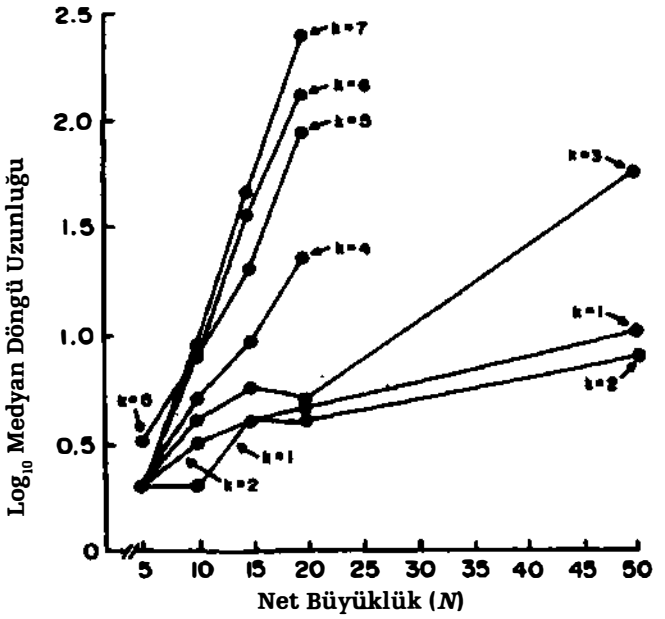
TABLO 5.3 *K ve N Değerlerinin Fonksiyonu Olarak Çekicilerdeki Üstel Büyüme Hızı, B*

K	B
3	1,2565
4	1,2929
5	1,3246
6	1,3487
7	1,3669

Bu bir ortalama alan yaklaştırımı. Dolayısıyla sayısal simülasyonlarda bunu doğrulayıcı eğilimlerin yeterince güçlü olması önemli (Şekil 5.7) (Gelfand ve Walker 1984). Dikkat edilirse $K \geq 5$ olduğunda, N arttıkça gözlemlenen döngü uzunluklarında üstel bir artış gerçekleşiyor. Dahası, ortalama alan teorisiyle $N = 20$ için öngörülen tahmini hal döngüsü uzunluklarının Şekil 5.7'deki gözlem sonuçlarına hayli yakın olduğunu görüyoruz (Tablo 5.4). Ortalama alan yaklaştırımını kullandığımız zaman, K arttıkça teorinin doğruluk düzeyinin artması gerekiyor. $K = 3$ için elde edilen tahmini sonuçlar aşırı yüksek olduğu açık; $K = 6$ ve $K = 7$'ye gelindikçe gözlemlenen sonuçların teoriye yaklaştığı görülüyor.

TABLO 5.4 *K'nin Fonksiyonu olarak $\log_{10}$ Tahmini Orta Alan Döngü Uzunluğu*

K	Log_{10} Medyan Döngü Uzunluğu $N = 20$
3	1,680
4	1,928
5	2,141
6	2,297
7	2,414



Şekil 5.7 K değeri 1 ile 7 arasında değişen rastgele bağlantılı ağlarda Log_{10} medyan döngü uzunlukları. K = 1 ve K = 2'de döngülerin uzaması doğrusal artışın altında kalırken, K > 3 durumunda bunun üstel bir uzama olduğu görülüyor. Ortalama alan teorisinde eğimler oldukça iyi tahmin edilebiliyor. (Gelfand ve Walker'dan alınmıştır; 1984)

Bu durumda şu önemli sonuca varıyoruz: Öğe başına hayli yüksek sayıda girdisi olan, örneğin $K = 5$ ya da $K = 10$ olan ve Boole fonksiyonlarının rastgele seçildiği rastgele bağlantılı Boole ağlarında N arttıkça uzunlukları üstel olarak artan hal döngüsü çekicileri var. K değeri $N/2$ limitine doğru arttıkça üstel artış hızı artıyor.

$K \geq 5$ olduğunda hal döngüleri uzuyor, ama düzensiz bağlantılı ağlarda çekici sayısı düşük. $K = N$ olan bütünüyle rastgele genom sistemlerinde yalnızca N/e sayıda farklı çekici var. Son dönemlerde bildirilen analiz sonuçları $N \geq K \geq 5$ olduğunda çekici sayısının en fazla N'in doğrusal fonksiyonu olduğunu ve K değeri N'e yaklaştıkça N/e kadar arttığını gösteren güçlü bulgular sunuyor. Coste, $a = P_K - 1/2$ kabul edildiğinde (burada a ortalama içsel homojenlikten 0,05'in üzerinde bir sapmayı temsil ediyor), çekici döngü sayısı sınırlarını elde etmeyi başardı (Kauffman 1986d'de bildirilmektedir):

$$N \log (1 / \tfrac{1}{2} + a/2) / 2) \leq \text{döngü sayısı} \leq N(\log (1 / \tfrac{1}{2} - a)/2) \qquad (5.10)$$

K değeri sabit olduğunda ortalama içsel homojenlik de sabittir, bunun sonucunda da döngü sayıları belli sınırlar içinde kabaca doğrusal artar. *K* = 2 için Coste'un yaklaştırımı doğru sonuç vermiyor. Daha sonra göreceğimiz gibi, *N* arttıkça *K* = 2 için çekici sayısındaki artış doğrusal artışın altında alıyor.

Özetlersek, *K* ≥ 5 olan rastgele bağlantılı Boole ağları kaotik bir davranış sergiliyor. *N* arttıkça hal döngüsü uzunluklarında üstel bir artış oluyor, sistemler başlangıç koşullarına duyarlılaşıyor ve bu da aktivite örüntülerinde başlangıçta var olan ufak farklılıkların zaman içinde büyümesi anlamına geliyor, çekici sayısı kabaca doğrusal olarak *N*'e bağlı oluyor ve sistemlerin tedirgenmeler karşısındaki kararlılıkları en iyimser ifadeyle ılımlı oluyor. Buna karşılık, *K* azalarak 2'ye indiğinde kaotik rejimin bu özelliklerinde çarpıcı bir değişiklik gerçekleşiyor.

***K* = 2: Rastgele Bağlantılı Boole Ağlarında Düzene Doğru Faz geçişi.** Geçtiğimiz 20 yılı aşkın bir süredir *bütünüyle rastgele* olmakla birlikte her bir öğenin doğrudan *K* = 2 öğe tarafından kontrol edilmesi şeklinde basit bir kısıtlamaya tabi olduğu Boole ağlarının kendiliğinden çok yüksek düzen sergiledikleri biliniyor (Kauffman, 1969, 1971a, 1971b, 197 1c, 1974). Çok sayıda araştırmacı gözlemlenen bu düzeni açıklamaya çalıştı (Kauffman 1969, 1971a, 1971c, 1974, 1984a, 1986a, 1986c, 1986d; Cull 1971; Aleksander 1973; Babcock 1976; Cavender 1977; Sherlock 1979a, 1979b; Thomas 1979, 1984; Walker ve Gelfand 1979; Atlan, Fogelman–Soulie vd. 1981; Fogelman– Soulie, Goles–Chacc ve Weisbuch 1982; Gelfand ve Walker 1982, 1984; Fogelman–Soulie 1984, 1985a, 1985b; Derrida ve Flyvbjerg 1986; Derrida ve Pomeau 1986; Derrida ve Stauffer 1986a, 1986b; Derrida ve Weisbuch 1986, 1987; Hartman ve Vichniac 1986; DeArcangelis 1987; Hilhorst ve Nijmeijer 1987; Stauffer 1987a, 1987b, 1989; DeArcangelis ve Coniglio 1988; Weisbuch 1989a, 1989b).

Söz konusu düzeni açıklamak için üç yaklaşıma başvuruldu; bunlardan ikisi analitik, biri de sayısal. Konuyu tartışmaya katı hal fizikçisi B. Derrida ve çalışma arkadaşlarının yakın geçmişte yürüttükleri oldukça dikkat çekici analitik çalışmayla başlamak istiyorum (Derrida ve Pomeau 1986).

Derrida'nin geliştirdiği yaklaşım *tavlamalı yaklaştırım* (*annealed approximation*). Sorun *N ve K* değerlerine göre tanımlanmış topluluklardan rastgele örneklenmiş belirlenimci Boole dinamik sistemlerinin davranışını anlamak. Belli bir ağda bağlantılar ve Boole fonksiyonları seçildikten sonra, bunlar sabit kalır ve o ağı tanımlar. Bu türden bir yapıyı sertleşip sabitlenmesi sağlanmış, yani "su verilmiş" (*quenched*)) yapı olarak nitelendirelim. Derrida ve çalışma arkadaşları, ağın bütün yapısının ve mantığının her an değiştiği şeklinde iddialı bir varsayımdan yola çıkarak, bu türden "su verilmiş" Boole ağlarında düzenli dinamiklerin belirmesi konusunda önemli bir kavrayış geliştirdiler. Şöyle: Her hal geçişi ardından, her an yeni hesaplamalarla ortaya çıkan halin olduğu gibi bırakıldığını ve *N* öğenin hiç birinin kimliğine dokunulmadığını varsayalım, buna

karşılık *öğeler arasındaki bağlantıların ve Boole fonksiyonlarının yeniden rastgele seçildiğini*, böylece bunların birbirini izleyen her an bütünüyle yeni bir ağın özelliklerini ifade ettiğini düşünelim. Buna *tavlamalı model* adını veriyoruz. Bu modeldeki hal geçişi dinamikleri "su verilmiş" modelle yakından ilişkili.

Kuşkusuz "su verilmiş" modelde, en çok 2^N an sonra sistemin daha önce karşılaşılmış bir hale girmesi, böylece bir haller kümesinin belli bir çekici hal döngüsünde tekrar tekrar ortaya çıkması beklenecektir. Buna karşılık tavlamalı modelde böyle periyodik davranışlar ortaya çıkması beklenemez, çünkü düzeltmeler ve fonksiyon değişiklikleri her an sürmektedir. Öte yandan, "su verilmiş" modelle tavlamalı model arasında derin bir ilişki var. N değeri çok büyük, örneğin 100 bin ve $K = 2$ olan bir "su verilmiş" ağ düşünelim. Belli bir i öğesinin davranışına odaklanalım. Ağı gelişigüzel bir anda ($T = 0$) başlatalım. Bu i öğesinin bir sonraki $T = 1$ anındaki halini hesaplamak için, öğenin $K = 2$ girdilerinin $T = 0$ anındaki değerlerini göz önünde bulundurmak gerekecektir. Ağın $T = 0$ anındaki halinin fonksiyonu olarak i öğesinin $T = 2$ anında içinde bulunacağı hali hesaplamak için, toplam dört girdinin $T = 0$ değerlerini incelememiz gerekecektir. Somutlarsak, i öğesinin iki doğrudan girdisi için dört girdi değeri üzerinden hesap yapmak gerektiğini görüyoruz. Böylece, birbirini izleyen anlarda, $T = 0$'daki başlangıç halinin fonksiyonu olarak farklılaşan i öğesinin alacağı değer, farklı Boole fonksiyonlarına göre K^1, K^2, K^3, K^4 ... değerlerine bağlı olacaktır. Eğer N sonsuzsa, herhangi bir sonlu sayıda hal geçişini kapsayan bir süreçte i'inci öğenin davranışı, $T = 0$ anında saptanan değerlerin üstel artışla o an ulaştığı sayılar tarafından belirlenecektir, ama bu süreçte hep, zaman içinde her an değişen rastgele yeni bir Boole fonksiyonları kümesi rol alacaktır. Vardığımız bu sonuçlar da tavlamalı ve "su verilmiş" modellerin birkaç açıdan yakından ilişkili olduğunu düşündürüyor.

Özellikle, N sayıda öğenin iki farklı hali arasındaki *Hamming mesafesini* (H) iki halin farklı olduğu pozisyon sayısı olarak tanımlayalım. Bu durumda (1111111111) ve (0111111110) on pozisyondan sekizinde örtüşür ve ikisinde farklılaşır, dolayısıyla Hamming mesafesi 2 olur. İki hal arasındaki *örtüşme* her iki halde de aktivitesi aynı olan öğe sayısıdır. Örtüşme $N - H$'a eşittir.

Derrida'nin ele aldığı soru şu: Tavlanmış Boole ağları başlangıçta farklı örüntüler oluşturan N öğelerinin, zaman içinde aynı örüntüye *yakınsamalarına mı* yol açıyor? İlginçtir ki tavlamalı ağlarda bu soru $K = 2$ için "evet" diye yanıtlanırken, $K > 2$ için bu söylenemiyor. Konuyu daha da netleştirirsek, Derrida büyük N değerlerinin söz konusu olduğu "su verilmiş" ve tavlanmış modellerde *ağın başlangıçtaki iki farklı hali arasındaki örtüşmenin* zaman içinde neredeyse aynı evrimi geçireceğini, bunun da kabaca "su verilmiş" modelde hal döngüsü çekicilerine doğru akan *geçici* hallere denk düşen bir dizi halden geçerek gerçekleşeceğini öngörüyor.

Yaklaşımı şöyle somutlayabiliriz: Rastgele seçilmiş iki 1 ve 2 halleriyle işe başlayalım. *NK* topluluğunda rastgele bir ağ seçelim. Bu ağı 1'inci hale yerleş-

tirelim ve bir sonraki 1' haline geçmesine fırsat verelim. Ağı ikinci hale yerleştirelim ve bir sonraki 2' haline geçmesine fırsat verelim. İki başlangıç hali arasındaki örtüşmeyi ve bir sonraki iki hal arasındaki örtüşmeyi ölçelim. Bir sonraki haller arasındaki örtüşme öncekinden daha mı büyük yoksa daha mı küçük? Daha sonra ağı rastgele yeniden yapılandıralım ve her bir öğede K girdilerine rastgele yeni bir Boole fonksiyonu atayalım. Bu yeni ağı kullanarak 1' ve 2' hallerinin kendilerinden sonra gelen 1" ve 2" hallerini hesaplayalım. 1" ve 2" arasındaki örtüşmeyi hesaplayalım. Bu işlemi devam ettirerek, bütün öğelerde ardışık haller arasındaki örtüşmeler tam örtüşmeye kadar artıyor mu, yoksa N sayıda öğenin sabit bir oranına mı yaklaşıyor, bunu belirleyelim.

Derrida'nın sorusuna verilecek yanıtın K'ye bağlı olduğu kolayca gösterilebilir. T zamanda iki hal arasındaki örtüşme $N(a_{12})$ ise, bunu N'e böldüğümüzde bir sonraki andaki orantısal örtüşmeyi şöyle hesaplayabiliriz:

$$a_{12}(T+1) = (1 + a^{K}_{12}) / 2 \qquad (5.11)$$

Bu denklem şöyle türetilir: T zamandaki örtüşme $Na_{12}(T)$ ise, 1. ve 2. halin ikisinde de N öğenin belli bir fraksiyonunda bütün K girdileri ***birbirinin aynı olacaktır***. Bunların sayısının tam $(Na_{12})^{K}$ olması beklenir. $T + 1$ zamanda 1. ve 2. hallerde K girdileri birbirine eşit değerde olan bu gibi öğelerin bunları izleyen 1' ve 2' hallerinde de bu değerlerin birbirinin aynı olacağı açık. T zamanda en az bir K girdisi farklı olan nokta sayısı tam olarak $N\{1 - [(a_{12}(T)]^{K}\}$olacaktır. Bu öğelerden 1. ve 2. hallerde en az bir adet farklı girdi değeri olanların $T + 1$ zamanda birbirinin aynı olma olasılığı da ½'dir. Dolayısıyla,

$$a_{12}(T+1) = [a_{12}(T)]^{K} + 1/2\{1 - [a_{12}(T)]^{K}\}$$

Bu da bize Denklem 5.11'i verir.

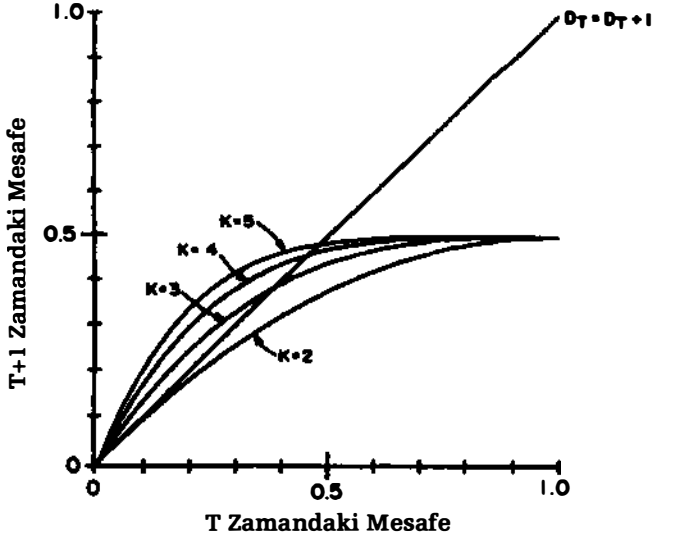
Denklem 5.11 $K = 2$ girdisi olan ağlar ile $K > 2$ girdisi olan ağlar arasında büyük bir fark olduğunu ortaya koyuyor. $K = 2$ olan ağlarda zaman ilerledikçe ardışık hal çiftleri arasındaki mesafe farkı (H) azalıyor ve sonsuz zamanda ortadan kalkıyor. Yani, tavlamalı modelde $K = 2$ olduğunda her durumda başlangıçtaki iki hal arasındaki örtüşme ardışık hallerde giderek artıyor ve sonunda esas olarak tam bir örtüşme oluşuyor. Buna karşılık $K > 2$ olduğunda ardışık haller arasındaki fark giderek ***ortadan kalkmıyor***. Tersine, örtüşme giderek K değerine bağlı sabit bir orana yaklaşıyor. $K = 2$ ve $K > 2$ girdisi olan ağlar arasındaki bu fark en kolay Denklem 5.11'de ifade edilen örtüşmeleri gösteren Şekil 5.8'de görülüyor. Kırk beş derecedeki çizgi zamandaki bir adımda mesafe farkının değişmediği durumları temsil ediyor. Dolayısıyla, farklı K değerlerini temsil eden eğrilerin 45 derecedeki çizgiyle kesiştikleri pozisyonlar kalıcı haldeki sabit noktalara denk geliyor. $K > 2$ olduğunda, mesafe farkının 0'dan büyük olduğu sabit bir H_S noktası var; bu eğrilerin her biri 45 derecedeki çizgiyle bu H noktasında

kesişiyorlar; T zamandaki bu kesişme H değerleri düşükse yukarıda, yüksekse aşağıda gerçekleşiyor. Dolayısıyla, T zamandaki H değeri kesişme noktasındaki H'den küçükse $T + 1$ zamanda artıyor; buna karşılık T zamandaki H değeri kesişme noktasındaki H'den büyükse $T + 1$ zamanda azalıyor. Böylece her bir eğrinin 45 derecedeki çizgiyle kesiştiği H noktası, zaman içinde H'nin yaklaştığı kararlı bir kalıcı hali temsil ediyor. Bu da, $K > 2$ olduğunda başlangıçta birbirlerine ne kadar yakın olurlarsa olsunlar, birbirine komşu olan bütün başlangıç noktası çiftlerinin Şekil 5.8'deki kalıcı hal değeriyle gösterilen ortalama Hamming mesafesinden (H) ıraksaması, daha sonra da o değerin çevresinde dalgalanması beklenecektir. $K > 2$ durumlarda başlangıçtaki komşu hallerde gözlemlenen bu ıraksama, başlangıç koşullarına duyarlılığın bir başka göstergesi. Bu durum daha önce kaotik çekicilerdeki akışla ilgili olarak tartıştığımız duyarlılığa benziyor.

$K = 2$'de 45 derecedeki çizgiyle kesişme olmadığı için, davranış radikal biçimde farklılaşıyor (Şekil 5.8); eğri her yerde bu çizginin altında kalıyor. Bunun sonucunda da zaman ilerledikçe birbirini izleyen haller arasındaki farklılıklar giderek yok oluyor! (Daha net ifade edersek, farklılık gösteren noktaların oranı giderek sıfıra yaklaşıyor.) Bu çarpıcı fenomen bir *faz geçişi*. Tavlamalı modelde K azalarak $K = N$'den $K = 2$'ye inerken, ağlar başlangıçta kaotik rejimdeler, ama $K = 2$ olduğunda ansızın düzenli davranışa geçiliyor. Farklı K değerleri ve makul düzeyde büyük N değerleri temelinde "su verilmiş" modelle tavlamalı modeli karşılaştıran sayısal simülasyonlar Derrida'nın teorisini doğruluyor (Derrida ve Weisbuch 1986). Tavlamalı modelde $N = 20$ ile 30 arasında bile sonsuz N kestirimleri "su verilmiş" modele yakın sonuç veriyor. Kuşkusuz "su verilmiş" modelde Boole ağı sabit ve belli bir hal döngüsüne yerleşiyor. Bu döngü tek bir çekicinin bulunduğu bir kalıcı hal olmadığı sürece, iki gelişigüzel başlangıç noktası arasındaki örtüşmenin yüzde 100'e çıkması hiçbir K değeri için mümkün değil. Bununla birlikte, tavlamalı teori K'nin fonksiyonu olarak hal döngülerine doğru akan geçici hal dizisi çiftleri boyunca gözlemlenen örtüşmelerin evrimine çok iyi uyuyor. Dolayısıyla, Derrida'nın $K = 2$ Boole ağlarıyla $K > 2$ bağlantılı ağların davranışı arasında faz geçişine ilişkin kanıtlar bulduğu açık gibi görünüyor. Kanıtlar doğru yöne işaret ediyor. Gerçekten de K değeri azalarak $K = 2$'ye indiğinde bir faz geçişi var.

$K = 2$ girdili ağ topluluklarında, N değerinin 10 bine kadar yükseldiği rastgele seçilmiş üyeleri kapsayan sayısal simülasyonlar yapıldı (Kauffman 1969, 1971a, 1971b, 1971c, 1974, 1984a, 1986d). Başlıca sonuçlar şunlar:

1. Beklenen medyan hal döngüsü uzunluğu yaklaşık $\sqrt{N}$. Yani, bir çekicideki hal sayısı öğe sayısının kare kökü kadar. Bu durumda, her bir öğenin yalnızca iki öğe tarafından düzenlenmesi dışında bütünüyle rastgele 10 bin öğesi olan bir Boole ağında $2^{10.000} = 10^{3000}$ hal uzayı olacaktır, ama ağ giderek sakinleşecek ve döngüler yalnızca $\sqrt{10.000} = 100$ hal arasında tekrarlanacaktır. Dolayısıyla, döngü uzunluklarının N açısından üs-



Şekil **5.8** *Ağın T zamanda her ikisini de etkilemesinden sonra, iki hal arasında T zamandaki D_T mesafesinin fonksiyonu olarak, T + l zamanda iki hal arasında beklenen D_{T+1} mesafesini gösteren tekrarlama ilişkisi. Mesafe, karşılaştırılan iki halin farklı aktivite değerlerindeki öğe oranı temelinde normalleştirilmiş. Yani, T zamandaki Hamming mesafesi şöyledir: $H_T = N[l - a_{12}(T)]$, $D_T = H_T/N$. Eğer K = 2 ise, tekrar eğrisi 45 derecedeki çizginin altında kalıyor, buna bağlı olarak da yineleme işlemleri sırasında gelişigüzel başlangıç halleri arasındaki mesafe 0'a doğru azalıyor. Eğer K > 2 ise, başlangıçta birbirine çok yakın olan hallerin, ilgili K eğrisinin 45 derecedeki çizgiyle kesişmesine göre belirlenen asimptotik bir mesafeye doğru birbirinden uzaklaştığını görüyoruz. Dolayısıyla, K > 2 ağlarında düzen yok, başlangıç koşullarına duyarlılık ve kaos var. Grafikte tavlamalı yaklaştırım temel alınmıştır. (Derrida ve Pommeau'dan alınmıştır; 1986)*

tel artış gösterdiği ve hızla hiper-astronomik düzeylere çıktığı rastgele bağlantılı $K \geq 5$ Boole ağlarının tersine, rastgele bir araya toplanmış $K = 2$ Boole sistemleri dinamik davranışlarını kendiliğinden hal uzaylarının gerçekten çok küçük alt hacimleriyle sınırlıyor. Dinamik davranışını 100 hale lokalize eden 10 bin öğeli bir sistem, kendisini hal uzayının bütününün 10^{-2998}'lik bir bölümüyle sınırlandırmaktadır. Bu gerçekten de kendiliğinden düzendir.

2. Bu medyan değerin çevresindeki dağılımın çarpık olduğu görülüyor. Ağların çoğunda hal döngüleri kısa, birkaçındaysa çok uzun. Döngü uzunluğunun dağılımı grafikte logaritmik olarak gösterildiğinde, bildiğimiz Gauss çan eğrisi ortaya çıkmıyor, dağılım çarpık olmaya devam ediyor.

3. Hal döngüsü çekicilerinin sayısı da $\sqrt{N}$ dolaylarında. Dolayısıyla, 10 bin öğesi olan rastgele bir Boole ağında yaklaşık 100 farklı çekici olması beklenebilir. İnsan genomuyla karşılaştırılabilecek, 100 bin öğesi olan bir sistemde yaklaşık 317 farklı asimptotik çekici olabilir.
4. Hal döngüsünün girdiği her halde her bir öğenin aktivitesini geçici olarak tersine çevirme yoluyla, her bir hal döngüsü çekicisinin kararlılığı ölçülürse, bu tedirgenmelerin yaklaşık yüzde 80 ile yüzde 90'ında sistemin geriye doğru aynı hal döngüsüne aktığı görülecektir. Bu da hal döngülerinin geçici minimal tedirgenmelerin çoğu karşısında doğaları gereği kararlı olduğunu gösteriyor.
5. Tedirgenen sistemin geriye doğru aynı hal döngüsüne akması durumunda ulaşacağı hal, genellikle sistem tedirgenmemiş olsa aynı sürede ulaşacağı hal oluyor. Hal döngüsü çevresinde "faz" bilgisi taşıyan bir pozisyon düşünürsek, tedirgenmeye uğrayan bir sistem aynı döngüye geri gelme ve tedirgenme sona erdikten sonra da fazı sürdürme eğilimi gösteriyor.
6. Geçici olarak tek bir öğenin aktivitesini tersine çeviren minimal tedirgenmelerin belki yüzde 5 ile 15'inde, sistem tedirgendiği hal döngüsünden ayrılıyor ve bir başka hal döngüsüne akıyor.
7. Tedirgenen bir hal döngüsünün sistem içinde doğrudan dönüşebileceği diğer hal döngüsü çekicilerinin sayısı çok az. Bu da bize, sistemin A çekicisinden ayrılmasına yol açan yüzde 5 ile 15 arasındaki tedirgenmelerin çoğunda bu sürecin *aynı komşu B çekicisinde* değişikliği indükleyeceğini gösteriyor. Kısacası, sistemdeki farklı öğeler üzerinden çeşitli uyaranların indüklediği farklı etkiler aynı özgül yanıta neden oluyor.
8. *N* sayıda öğenin büyük bir bölümü, genellikle de yüzde 70'i ya da daha fazlası, Boole ağındaki bütün farklı çekicilerde *aynı* aktif ya da inaktif sabit hale düşüyor. (Birazdan bu konuya döneceğim, çünkü bu yoğun biçimde paralel ağlarda yeni bir kolektif düzen ilkesi söz konusu olabileceğini düşündürüyor.)
9. Farklı çekicilerdeki aktivite örüntüleri arasındaki farkların ortalaması yalnızca çok küçük bir yüzde oluşturuyor.
10. Geçici olarak tek bir öğenin aktivitesi değiştirildiğinde genellikle bu etkinin geçişi bir yayılmaya neden olduğu ve sistemdeki toplam öğe sayısının küçük bir bölümünde aktivite değişikliğine yol açtığı görülüyor. Bir başka deyişle, "hasar" hafif.
11. Herhangi bir öğeyi ortadan kaldırmak ya da onun Boole fonksiyonunu değiştirmek, çekicilerde ve geçici durumlarda genellikle hafif bir etkiye yol açıyor.

Burada ele alınan sonuçlar on ikinci bölümün kavram çerçevesini oluşturuyor; o bölümde ikili öğeleri birbirini açıp kapatan genler olarak, Boole ağını da sibernetik genetik düzenleyici ağ olarak yorumlayacağım. Burada yinelenen

gen aktivitesi örüntülerindeki bir hal döngüsü çekicisini, genom düzenleyici sistemin davranış dağarcığındaki bir hücre tipi olarak ele alacağım. Böylece:

- Çekici büyüklüğü, gen ekspresyonu örüntüsünün belli bir hücre tipiyle sınırlılık derecesiyle eşlenmesi.
- Çekici sayısı, bir organizmadaki hücre tipi sayısıyla eşlenmesi.
- Çekicilerin kararlılığı hücre tiplerinin homeostatik kararlılığıyla eşlenmesi.
- Tek tek genlerin aktivite hallerinin tedirgenmesi yoluyla erişilebilecek çekici sayısı, herhangi bir hücrenin farklılaşarak dönüşebileceği hücre tipiyle eşlenmesi. Bu sayı organizmadaki toplam hücre tipi sayısından küçük olduğu için, ontogenezin dallanan farklılaşma yolları çevresinde örgütlenmesi gerekiyor; nitekim olan da bu.
- Gen aktivite örüntüleri arasındaki örtüşmeler, bir organizmadaki hücre tipleri arasındaki benzerliklerle eşlenmesi.
- Çekicilerin mutasyonlarla değişmesi, yeni hücre tiplerinin evrimiyle eşlenmesi.

$K = 2$ bağlantılı ağlarda açıklığa kavuşturduğumuz kendiliğinden düzen ve bunlardan kalkınan aşağıdaki genellemeler ontogenezin temelini oluşturan düzenleyici genetik sistemlerin düzenli ve eşgüdümlü davranışında gözlemlenen düzeni seçilim olmaksızın açıklayabilme konusunda ciddi bir umut doğuruyor. "Rastgele" genetik programların düzenli davranabileceğini görüyoruz.

K = 1: Düzenli Rejimdeki Ağlar. Bu ağlarda, her bir öğenin yalnızca bir girdisi var. ağın yapısı bozuluyor ve sarkık kuyruklu birbirinden ayrı döngüsel yapılar halinde dağılıyor. Ağın bağlantıları rastgele atanıyorsa, öğelerin çoğu kuyruklarda kalıyor ve etkileri kuyruk uçlarından yayılacağı için dinamik davranışı kontrol altında tutamıyorlar. Öğelerin yaklaşık $\ln N\sqrt{N}$ kadarı döngüsel yapılarda yer alıyor. Döngüsel yapı sayısı kabaca $(\ln N)/e$. Her bir döngüsel yapının kendi dinamik davranışı var ve yapısal olarak yalıtılmış diğer döngüsel yapıları etkileyemiyor. Dolayısıyla, böyle bir sistem *yapısal açıdan modüler*. Birbirinden ayrı, yalıtılmış alt sistemlerden oluşuyor. Böyle bir sistemin genel davranışı yalıtılmış alt sistemlerinin davranışlarının çarpımına eşit. Tablo 5.1'de görüldüğü gibi, N arttıkça hal döngülerinin medyan uzunlukları hayli yavaş artıyor $(\sqrt{\pi}/2\ \sqrt{N})$ (Jaffee 1988); N arttıkça çekici sayısı üstel olarak artıyor ve orta düzeyde kararlılar.

$K = 1$ girdili dört Boole fonksiyonu var: "Evet," "Hayır," "Doğru," ve "Yanlış." Son ikisi sürekli olarak ya aktif ya da aktif değil. Tablo 5.1'deki değerlerde $K = 1$ bağlantılı ağlarda yalnızca "Evet" ve "Hayır" kullanıldığı varsayılıyor. Dört işlevin hepsine izin verildiğinde, yalıtılmış döngüsel yapıların çoğu sabit hallere yerleşir ve dinamik davranışa döngüsel yapıdaki öğelere "Doğru" ya da "Yanlış"

işlevleri atanmamış döngüsel yapı egemen olacaktır. Flyvberg ve Kjaer (1988) ve Jaffee (1988) analitik açıdan izi sürülebilen bu durumla ilgili ayrıntılı sonuçlar geliştirdiler.

Donmuş Kümelerin Perkolasyonu: Yoğun Biçimde Paralel Boole Sistemlerinde Yeni Bir Düzen İlkesi

$K = 2$ bağlantılı ağların böylesine devasa bir düzen sergilemelerine hangi ilke izin veriyor? Göründüğü kadarıyla buna verilebilecek başlıca yanıt bu gibi ağlar birbiriyle bağlantılı iç içe geçmiş öğelerden oluşan bir örgü (mesh) tarzında bir ağ ya da *donmuş öbek* oluşturuyorlar; bu öğelerin her biri 0 ya da 1 halinde donmuş halde. Sistem bu donmuş yapının germe ya da *perkolasyonla* yarattığı sabitleştirici duvarlarla, işlevsel açıdan birbirinden yalıtılmış donmamış öğelerden oluşan adalara bölünüyor ve bu adalar donmuş öğelerin oluşturduğu duvarlar nedeniyle birbirlerini etkileyemez hale geliyorlar. Donmuş öbeğin perkolasyonu sonucunda ortaya çıkan, işlevsel açıdan yalıtılmış adaların Boole ağlarında düzenin ortaya çıkması açısından yeterli koşulları oluşturduğu söylenebilir; tersine, donmuş bir öbeğin perkolasyonla yayılamaması ve böylece işlevsel açıdan yalıtılmış donmamış adalar oluşamaması kaos için yeterli koşulları temsil ediyor. Donmuş öbekte perkolasyonun başladığı noktadaki sınır rejim, daha da önemlisi, tam da donmamış adalara bölünmekte olan bir donmamış bölge ise düzenle kaos arasındaki faz geçişi bölgesine denk düşüyor.

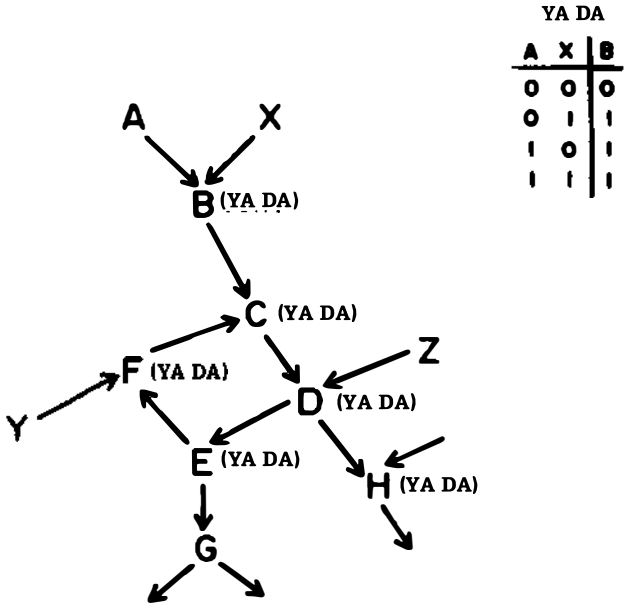
Artık perkolasyonla bu türden duvarlarının oluşmasını mümkün kılan birbiriyle ilişkili iki yol bulunduğu kabul ediliyor. Bunlardan ilki *zorlayıcı yapılar* olarak adlandırılıyor (Kauffman 1971a, 1971b, 1974, 1984a, 1986a; Fogelman–Soulie 1984, 1985a, 1985b; Gelfand ve Walker 1984). İkincisinin henüz özgül bir adı yok. Bu mekanizmayı *içsel homojenlik kümeleri* olarak adlandırmayı öneriyorum.

Burada zorlayıcı yapılar konusuna gireceğim, ama göründüğü kadarıyla bunlar genom düzenleyici sistemlerde ortaya çıktığı için ve düzenli dinamiklerin kristalleşmesini sağladığı için on ikinci bölümde bu konuyu yeniden ele alacağım. Boole "Ya da" fonksiyonunu ele alalım. Bu fonksiyon belli bir anda iki düzenleyici girdiden biri ya da ötekisi aktifse, bir sonraki anda düzenlenen öğenin aktif olacağını söylüyor. Dikkat ederseniz bu fonksiyonda, ikinci girdinin o anda hangi durumda olduğundan bağımsız olarak, *ilk girdinin belli bir anda aktif olması*, düzenlenen öğenin bir sonraki anda aktif olmasını güvence altına almaya tek başına yeterli. Yani, bu Boole fonksiyonu, eğer ilk girdi aktifse, düzenlenen öğenin ikinci girdinin aktivitesindeki değişkenliğe *bütünüyle duyarsız* kalabileceğini ifade ediyor.

En az bir (1 ya da 0) değere sahip olan ve en az bir girdisi bulunan bir Boole fonksiyonunu *kanalize edici Boole fonksiyonu olarak* tanımlıyorum, çünkü düzenlenen öğenin özgül bir değere (1 ya da 0) sahip olmasını güvence altına

almak için bu yeterli. "Ya da" böyle bir fonksiyon. "Ve" de öyle, çünkü birinci ya da ikinci girdi 0 ise, düzenlenen lokusun bir sonraki anda 0 olacağı güvence altına alınmış demektir. Buna karşılık, düzenlenen lokusta o an iki girdiden biri aktifse –ama ikisi birden aktif değilse– bu lokus bir sonraki anda aktif olacağı için "Dışlamalı Ya Da" fonksiyonu kanalize edici bir Boole fonksiyonu değildir. Çünkü iki girdi de tek bir durumda düzenlenen öğenin davranışını güvence altına alamaz. Bilinen düzenlenen genlerin çarpıcı bir özelliği hemen hepsinin Boole idealleştirmendeki kanalize edici fonksiyonlarla düzenlenmeleri. Tek başına bu özellik bile ontogenezin temelinde yatan genom düzenleyici sistemlerde geniş kapsamlı bir düzen saptamamıza yetiyor. Düzen bu zorlayıcı yapıların oluşması sonucunda ortaya çıkıyor.

İkili değişkenlerden oluşan bir sistemi ele alalım ve bu sistemde her bir ikili değişkenin iki ya da üç başka değişkenden girdi aldığını ve her birinin o anki girdilerinden herhangi biri aktifse bir sonraki anda aktif olduğunu temel alalım (Şekil 5.9). Yani, bu sistemde her bir öğe girdilerindeki "Ya da" işleviyle yönetilsin. Şekil 5.9'da gösterildiği gibi, bu küçük ağda geri bildirim döngüleri var. Bütün öğelerin girdilerindeki "Ya da" işlevi tarafından yönetilmelerine bağlı olarak, özgül bir öğe halen 1 durumundaysa, bir sonraki anda bu öğe-



Şekil **5.9** *"Ya da" Boole fonksiyonuyla yönetilen ikili öğeler arasındaki zorlayıcı yapı. Zorlayıcı 1 değeri döngüsel yapı boyunca aşağı doğru yayılıyor ve sonunda döngüdeki bütün öğelerin 1 değerinde olmaya zorlandığı bir halde donuyor. Artık bu yapı akış yönünde zorlanmış sabit 1 değerlerini yayan bir döngü oluyor.*

nin düzenlediği bütün öğeler 1 durumunda olmaya *zorlanıyor*. Dolayısıyla, 1 değerinin başlangıçtaki aktif herhangi bir öğeden itibaren yinelemelerle ağda kendisinden sonra gelen bütün ardıl bağlantılara yayılması güvence altına alınmaktadır. Ama ağda döngüsel yapılar var, dolayısıyla da zorlama yoluyla 1 değeri bu döngü içinde dolanacaktır. Bu 1 değeri bütün öğelere yerleşince döngü her bir öğede 1 durumunda sabitleşir ve döngüye dışarıdan gelen diğer girdilerin etkisiyle tedirgenemez. Ayrıca, "sabit" 1 değerleri geri bildirim döngüsünde kendilerinden sonraki bütün bağlantılara da yayılarak onları da 1 değerinde sabitler. Bu gibi devrelere *zorlayıcı döngüler* ve akış yönünde *zorlayıcı yapılar* adı veriliyor (Kauffman 1971, 1974a, 1974b, 1974c, 1984a, 1986a; Fogelman–Soulie 1984, 1985a, 1985b; Hartman ve Vichniac 1986). Dikkat ederseniz ağın bir bölümünün böyle sabit bir davranış göstermesi ağda sabitleştirici duvarlar oluşmasını sağlıyor. Öğeler zorlama sonucu aldıkları değerlerde donduktan sonra artık onlardan hiçbir sinyal geçemiyor.

Burada kendimizi "Ya da" fonksiyonuyla sınırlarken amacımız yalnızca konuyu daha iyi açıklamak. $K = 2$ girdisi olan $(2^2)^2 = 16$ Boole anahtarlama fonksiyonu var. Şekil 12.16'daki ağda zorlayıcı yapıda, özgül bazı öğelerdeki 1 durumunun kendisinden sonra gelen bir öğeyi 0 durumunda olmaya zorladığını, onun da kendinden sonraki öğeyi 1 durumunda olmaya zorladığını göstereceğim. Boole ağlarındaki zorlayıcı yapıların tanımlayıcı özelliği her bir noktada tek bir öğenin tek bir değeri olması ve kendisinden sonraki öğeyi diğer girdilerin aktivitelerinden bağımsız olarak belli bir değeri almaya zorlaması. Bu gibi değer zorlamalar ağdaki zorlayıcı bağlantılar aracılığıyla gerçekleşiyor. Düzenlenen iki öğe arasında zorlayıcı bir bağlantı olduğunu söyleyebilmek için, ikinci öğenin kanalize edici Boole fonksiyonuyla yönetilmesi ve ikinci öğeye girdi veren birinci öğenin de doğrudan ya da dolaylı yoldan (yani, $K = 1$ girdi bağlantıları aracılığıyla) kanalize edici Boole fonksiyonu tarafından yönetilmesi gerekiyor. Son olarak da, zorlanan ilk öğenin alacağı değerin, ikinci öğeyi belli bir aktiviteye zorladığı değer olması gerekiyor. Dolayısıyla, "Ya da" ile yönetilen öğenin "Ve" ile yönetilen bir öğe tarafından belli bir değeri almaya zorlanmadığını biliyoruz. Bu bilgiler ışığında "Ya da" fonksiyonuyla yönetilen öğeleri birbirine bağlayan bir ağın bu koşullara uyduğu açık. Daha genel olarak bakarsak, zorlama geçici bir ilişki ve bu ilişkide A öğesi B'yi, B de C'yi zorluyorsa, o zaman bu C'nin B aracılığıyla dolaylı yoldan A tarafından zorlandığı anlamına geliyor. Zorlanan değerlerin aşağı doğru yayıldığı yapının bağlantılı bir zorlayıcı yapı olması gerekiyor.

Geniş kapsamlı zorlayıcı yapıların oluşması, geniş kapsamlı rastgele $K = 2$ bağlantılı ağlarda görülen düzeni açıklamaya yeter. Zorlayıcı yapılar ara bağlantılı öğelerden oluşan geniş bir ağ oluşturuyor ve bu ağ perkolasyonla ağın bütünü içinde yayılıyor (Kauffman 1971, 1984a, 1986a, 1986c, 1986d; Fogleman–Soulie 1985a, 1985b; Hartman ve Vichniac 1986). Bu, her bir öğenin zorlandığı değerde donduğu sabitleşmiş bir ağ ve ağın bütününde geriye kalan da,

bu zorlayıcı yapının bir parçası olmayan *işlevsel açıdan yalıtılmış öğelerden oluşan adalar* oluyor.

Sabitleştirici duvarların oluşmasında belirleyici etmen, her bir değişkene gelen girdi sayısı başta gelmek üzere anahtarlamalı ağın özellikleri, yani, dinamik sistemdeki bağlantısallık (*connectivity*). $K = 2$ ağlarda kendiliğinden perkolasyonla birbiriyle bağlantılı geniş zorlayıcı yapıların gelişmesinin nedeni, $K = 2$ girdilerde gerçekleşmesi mümkün olan 16 Boole fonksiyonunun büyük bir bölümünün kanalize edici işlevler olması. Eğer kanalize edici Boole fonksiyonlarıyla düzenlenen iki öğe arasında birinin diğerine girdi vermesi şeklinde bağlantı kurulursa, bunun zorlayıcı bir bağlantı olma olasılığı 0.5. Bu da bütün öğeleri kanalize edici Boole fonksiyonlarıyla düzenlenen geniş bir ağdaki bağlantıların ortalama yarısının zorlayıcı bağlantılar olacağı anlamına geliyor.

Ortaya çıkan zorlayıcı yapıların beklenen boyutları ve yapısal özellikleri rastgele graf (çizge) teorisinde ele alınan bir matematik problemini oluşturuyor (Erdos ve Renyi 1959, 1960; Harary 1969; Kauffman 1974, 1983, 1986). Matematiksel bir graf, çizgilerle ya da oklarla birbirine bağlanmış noktalardan oluşan bir çizim. Düğüm (*vertex*) olarak adlandırılan bu düğümler yönü belli olmayan çizgilerle bağlantılanıyorsa bunlara *yönsüz graf* adı veriliyor. Düğümler arasındaki bağlantı yönlerinin belli olduğu sisteme de *yönlü graf* deniliyor. Rastgele bir grafta, düğümleri birbirine bağlayan çizgiler ya da oklar rastgele bir yöntemle belirleniyor. Graflarda esas olarak düğümler arasındaki bağlantı örüntüsü üzerinde duruluyor. Özellikle, rastgele graflarda perkolasyon eşikleri oluşuyor ve öğeleri birbiriyle bağlantılandıran geniş ağların ne zaman oluşacağını da bu belirliyor. Bu eşiğin altında ağlar oluşmuyor; eşiğin üstünde oluşuyor. Rastgele bir Boole ağındaki geniş kapsamlı zorlayıcı yapılar için perkolasyon eşiği zorlayıcı bağlantıların öğelere oranının 1,0 ya da daha yüksek olmasını gerektiriyor (Kauffman 1971b, 1983, 1986); bu konu on ikinci bölümde daha ayrıntılı tartışılacak. Bu durum da, iki girdi için kanalize edici fonksiyonlarla düzenlenen geniş ağlarda, $2N$ sayıdaki bağlantıların yarısı zorlayıcı. Dolayısıyla, zorlayıcı bağlantıların öğelere oranı, $N/N = 1$, geniş kapsamlı zorlayıcı yapıların oluşumu için yeterince yüksek. Daha genel ele alırsak, hem $K = 2$ rastgele bağlantılı ağlarda hem de kanalize edici işlevlerle sınırlandırılmış $K > 2$ bağlantılı ağlarda böyle zorlayıcı yapılar oluşuyor ve bu yapıların donmuş bir durumda kristalleşmesi ağın bütününde düzen dinamiklerini indüklüyor.

Donmuş bir bileşenin perkolasyonu, (şimdi tartışacağımız) *homojenlik kümelerine* bağlı olarak düzenin belirmesini de açıkladığı için, nasıl olup da zorlayıcı yapılardan ya da homojenlik kümelerinden ortaya çıkan bu donmuş bileşenin düzen dinamiklerini indüklediği konusunu açıklamayı bir an için erteliyorum.

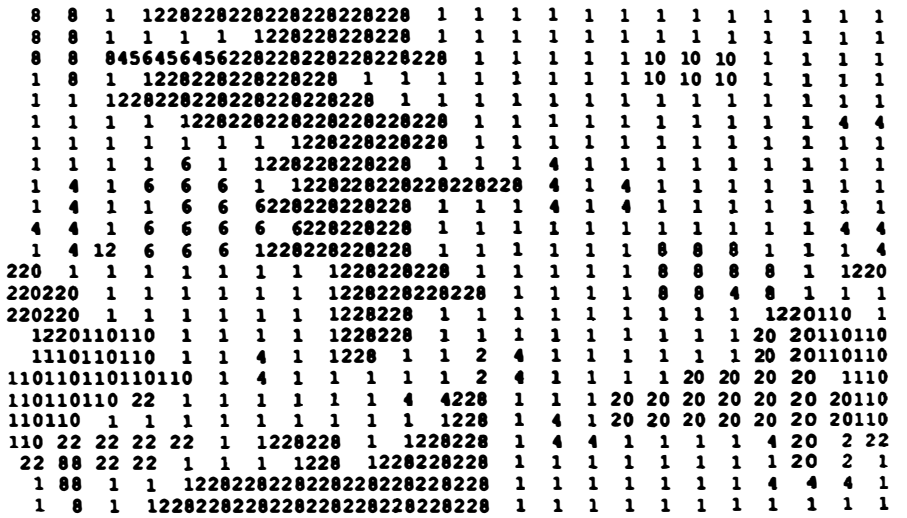
Homojenlik Kümelerinin Perkolasyonu: P > PC

Rastgele bağlantılı Boole ağlarında üç davranış rejimi görülüyor: kaotik, düzenli ve karmaşık. Kaotik rejimden düzenli davranışa geçiş çeşitli kontrol parametreleri aracılığıyla gerçekleşen faz geçişi şeklinde gerçekleşiyor. Bu parametrelerden biri, ağdaki öğelerin bağlantısallık değeri olan *K*. Düzensiz anahtarlama sistemlerinde düşük bağlantısallık düzenli davranış için yeterli bir koşul oluşturuyor, ama kaostan düzene geçişte rol alan başka parametreler de var. Bu parametreler ağda kullanılan Boole anahtarlama kuralları sınıfındaki yanlılıkları ayarlamada etkililer.

Yeni kontrol parametresi, yukarıda sözü edilen *P*; bu parametre Boole fonksiyonlarında içsel homojenlik ölçütü. Dört girdi değişkeni olan bir Boole fonksiyonu düşünün. Bunların her biri açık ya da kapalı bir girdi olabilir, dolayısıyla fonksiyon bu dört girdinin 24 değer kombinasyonunun her birinde, düzenlenen öğenin vereceği yanıtın hangisi olduğunu belirlemelidir. Yanıtlardan 16'sı eşit olasılıkla 1 ya da 0 olacaktır ya da bunlardan biri diğerinden çok daha sık görülecektir. Fonksiyondaki 2^N pozisyonun –hangisi daha sık görülüyorsa– 1 ya da 0 yanıtları bulunan bölümünü *P* ile ifade edelim. Dolayısıyla *P* değeri 0,5 ile 1,0 arasında olacaktır. Eğer *P* değeri 1,0'e yaklaşıyorsa, dört değişkenin aktivite kombinasyonlarının büyük çoğunluğu 1 ya da 0 yanıtıdır. *P* değerinde gözlemlenen 0,5'in üzerindeki yanlılık, Boole fonksiyonunun içsel homojenliğini ölçüyor.

Şekil 5.10'da iki boyutlu bir örgü tarzında dizilmiş noktalar gösteriliyor; bunların her biri açık ya da kapalı bir değişkeni temsil ediyor ve her biri kendisine komşu dört nokta tarafından düzenleniyor. Rastgele yöntemle, noktaların her birindeki dört girdiye mümkün olan Boole fonksiyonları atanıyor; bu atamalarda tek bir kısıtlama var, o da Boole fonksiyonundaki 1 değerlerinin *P* yüzdesinin $P > 0,5$ olma zorunluluğu.

Derrida ve Stauffer (1986a, 1986b), Weisbuch ve Stauffer (1987) ve de Arcangelis (1987) tarafından gerçekleştirilen ve Stauffer (1987a, 1987b) ve Weisbuch (1989a) tarafından özetlenen çalışmalarda en yakın komşu bağlantıları olan iki ve üç boyutlu ve örgüler araştırıldı. Bu çalışmalarda *P*'nin kritik bir P_c değerinden daha büyük olması durumunda ağın dinamik davranışının parçalandığı ve 1 değerinde sabitlenmiş birbiriyle bağlantılı donmuş noktalardan oluşan bir ağla, 0 ile 1 ve 1 ile 0 arasında serbestçe salınan birbiriyle bağlantılı yalıtılmış noktalardan oluşan adalar ortaya çıktığı ve bunların donmuş ağla diğer adalardan ayrıldığı belirlendi. Buna karşılık, *P* değerinin P_c'dense 0,5'e daha yakın olması durumunda 1 değerinde sabitleşen noktaların perkolasyonuyla böyle bir ağın oluşmadığı bildiriliyor. Bunun yerine, donmuş öğeleri kapsayan yalıtılmış küçük adalar oluşuyor ve örgü yapının geri kalan bölümü karmaşık zamansal döngülerde 1 ile 0 arasında salınan, birbiriyle bağlantılı öğelerin perkolasyonuyla oluşmuş tek bir ağdan ibaret kalıyor. Bu durumda, bir noktaya ait değerin geçici olarak değiştirilmesi komşu noktalar aracılığıyla yayılıyor



Şekil 5.10 İki boyutlu bu örgüde, her biri yönü yukarıya ya da aşağıya dönük bir ikili hal spini olan noktalar. Örgü yapıdaki her bir nokta örgünün hal döngüsüne ait spin periyodunu temsil ediyor. Her bir değişken dört komşusuyla bağlantılı ve bu dört girdinin Boole fonksiyonu tarafından yönetiliyor. P değeri arttıkça, belli bir P_c kritik değerinden sonra herhangi bir spine bağlı 1 ya da 0 yanıtını destekleyici yanlılık ortaya çıkması, spinlerin donmuş bir bileşen olarak perkolasyonuna yol açıyor ve donmuş bileşenin örgüye yayılmasıyla geriye değerleri serbestçe 0 ve 1 arasında değişen yalıtılmış spin adaları kalıyor. (Weisbuch ve Stauffer'den alınmıştır; 1987)

ve örgü yapıda salınım halindeki öğelerin çoğunun davranışını etkileyebiliyor. Görüldüğü gibi, kritik değer P_c böyle bir dinamik sistemin davranışında bir faz geçişine denk düşüyor.

Donmuş bir bileşenin $P > P_c$ değerinde perkolasyonunu açıklamak için, örgüdeki açık–kapalı değişkenlerin hepsinde tercih edilen değerin 1 olması gerekmiyor. Açık–kapalı değişkenlerin yarısı $P > P_c$ büyük olasılık durumunda 1 değeriyle yanıt veriyorsa, diğer yarı da $P > P_c$ durumunda 0 değeriyle yanıt veriyorsa mesele çözülmüş demektir. Bu genelleştirilmiş durumda, örgüdeki donmuş ağ içinde her bir donmuş değer kendisinin daha büyük olasılık değeridir. Dolayısıyla, gelişigüzel Boole örgülerinde $P > P_c$ bize aralarında muazzam fark olan iki davranışı birbirinden ayırmak için bir ölçüt sunuyor: düzenli davranış ya da kaotik davranış.

Bu perkolasyonun ve donmanın gerçekleşme olasılığını gösteren P değerini örgü tipi belirliyor ve örgü üzerindeki her bir noktada komşu sayısı arttıkça bu değer de artıyor. $K = 4$ için kare örgüdeki P_c değeri 0,72 (Stauffer 1987a, 1987b, 1989). Küp örgüde her bir noktanın altı komşusu oluyor ve P_c değeri kare örgülere göre 1'e daha yakın.

$P > P_c$ durumunda perkolasyon gözlemlenen bu türden donmuş bileşenleri geniş kapsamlı zorlayıcı yapılardan ayırt etmek için, birincilere *homojenlik kümeleri* adını vereceğim. Bu adı seçmemin nedeni bu durumda donma nedeninin ağ içinde kullanılan Boole fonksiyonlarının içsel homojenliği olması. Bu iki durumun genel olarak birbirinden farklı olduğu açık. Zorlayıcı yapıların ayırt edici özelliği, her bir noktada bir öğenin tek bir değerinin ardından gelen bir ya da birkaç öğeyi kendilerine zorlanmış değerler almaya zorlayabilmesi. Homojenlik kümeleri daha genel durumlar: Öğelerin her biri birkaç öğenin ortak aktivitesi sonucunda donmuş halde tutulabiliyor. Bu durumda, iki öğe çiftini ele alalım: *A*1, *A*2, *B*1 ve *B*2. *A*1 ve *A*2 öğeleri hem *B*1 ve *B*2 öğelerinin ikisinden hem de başka bazı öğelerden girdi alabilir; *B*1 ve *B*2 öğeleri de hem *A*1 ve *A*2 öğelerinden hem de başka bazı öğelerden girdi alabilir. Ama bunların ikisine de atanan Boole fonksiyonlarının içsel homojenliğinin yüksek olması ($P > P_c$) nedeniyle, *A*1 ve *A*2'in *eşzamanlı 1 değerleri* birlikte etki yaparak, *B* çiftine gelen diğer girdilerin aktivitelerine bakmaksızın *B*1 ve *B*2'nin aktif olmasını sağlıyor. Aynı zamanda, *B*1 ve *B*2'ye gelen eşzamanlı 1 değerleri de birlikte etki yaparak, *A* çiftine gelen diğer girdilerin aktivitelerine bakmaksızın *A*1 ve *A*2'nin aktif olmasını sağlıyor. Bu dört öğe hep birlikte aktifleşince, diğer girdilerin kendilerine etkilerinden bağımsız olarak birbirlerinin aktivitesinin sürmesini güvence altına alıyorlar. Birlikte donmuş bir bileşen oluşturuyorlar. Ama bu homojenlik kümesi bir zorlayıcı bileşen değil, çünkü tek başına herhangi bir öğenin aktivitesinin güvence altına alınması için iki öğenin, ya *A*1 ve *A*2'nin ya da *B*1 ve *B*2'nin birlikte aktif olması gerekiyor.

Göründüğü kadarıyla zorlayıcı yapılarla homojenlik kümeleri arasında belli farklar var, ama günümüzde genel olarak geniş kapsamlı düzensiz Boole ağlarında düzen dinamiklerine ulaşmak için geniş kabul gören yegâne araçların bunlar olduğu göz önüne alındığında, bu farklar önemini büyük ölçüde yitiriyor.

Donmuş bir fazdaki perkolasyon ister geniş kapsamlı bir zorlayıcı yapıya bağlı olsun ister $P > P_c$'den doğan bir homojenlik kümesine, bu durumun iki sonucu olabilir. Birincisi, donmuş faz oluşmaz da perkolasyon sürecinde bir donmamış faz oluşursa:

- Böyle bir sistemdeki çekiciler çok büyüktür ve örgüdeki nokta sayısı (*N*) arttıkça giderek bu büyüklük üstel bir artış gösterir. Nitekim, çekiciler öyle büyümüştür ki sistemin kaotik davranış gösterdiği bile söylenebilir.
- Örgünün durumundaki minimum değişiklikler davranış değişikliklerinin sistemin bütününe yayılmasına yol açar. Daha net bir ifadeyle, birbirinin aynı iki örgü düşünelim ve *T* anında yalnızca bir öğenin değeri farklılaşsın. Bu iki örgünün dinamik açıdan birbirinin aynı olan Boole kurallarına göre davrandığını varsayalım. Başlangıçtaki değişikliğin neden olduğu hasarı, örgülerde birbirini izleyen anlarda 1 ya da 0 değeri-

nin birbirinden *farklılaşmış* toplam nokta sayısı olarak tanımlayalım. Bu durumda P_c'dense 0,5'e daha yakın olan P'de hasar sonlu bir hızda örgü boyunca yayılacak ve noktaların büyük bir bölümü hasarlanacaktır (Derrida ve Stauffer 1986a, 1986b; Weisbuch ve Stauffer 1987; Stanley, Stauffer vd. 1987; Stauffer 1987a; Lam 1988). Hasarın tek bir noktadaki farktan yayılması dinamik davranışın başlangıç koşullarındaki ufak değişikliklere yüksek düzeyde duyarlı olduğuna işaret ediyor. Bu da sürekli dinamik sistemlerde olduğu gibi, Boole ağlarındaki kaotik davranışın da kaotik dinamiklerin bu tipik tılsımlı özelliği taşıdığını gösteriyor.

- Dolayısıyla, tek tek değişikliklere bağlı birçok tedirgenme sistemi bütünüyle farklı bir çekiciye yönlendiriyor.
- Bir öğenin silinmesine ya da onun Boole fonksiyonunun değişmesine bağlı hasar birçok çekici üzerinde güçlü bir değiştirici etkiye yol açabiliyor. Bu da bu gibi sistemlerin çok engebeli sahalara adapte olmalarını sağlıyor.

İkincisi, zorlayıcı bağlantıların öğelere oranı 1,0'dan büyükse ya da P değeri P_c'dense 0,5'e daha yakınsa,

- Geniş bir donmuş bileşen ve sabitleştirici duvarların perkolasyonu gerçekleşiyor ve geriye birbirleriyle iletişim kuramayan işlevsel açıdan yalıtılmış adalar kalıyor.
- Bunun ortaya çıkardığı *çekiciler küçük* ve genellikle düğüm sayısındaki artışın belli bir fraksiyonel üssüyle artıyor (Kauffman 1969, 1974, 1984a, 1986a, 1986c, 1986d; Stauffer 1987a; Weisbuch ve Stauffer 1987; Kurten 1988a, 1988b). Bu da örgüdeki N nokta sayısı arttıkça çekici büyüklüklerinin doğrusal artışın altında bir artış göstereceği anlamına geliyor. Bu gibi çekiciler gerçekten küçükler, çünkü hal uzayının bütünü örgüde mümkün olan açık–kapalı değer kombinasyonlarının 2^N'inden oluşuyor. Kapsamı N değerinden daha az olan bir çekici, 2^n değeriyle karşılaştırıldığında gerçekten çok küçük sayılır. Bu da, ister zorlayıcı yapı ister $P > P_c$'ye bağlı homojenlik kümeleri sonucu oluşsun, bir sistemde donmuş bir bileşenin oluşması, o sistemin uzayının kendiliğinden çok küçük bölgelere ayrılması ve bu bölgelerde yüksek düzeyde düzen gelişmesi sonucunu doğuruyor.
- Dahası, hasar yayılmıyor. Bir öğenin halinin geçici olarak tersine çevrilmesine bağlı davranış değişiklikleri ya hiç yayılmıyor ya da yalnızca lokal olarak yayılıyor (Kauffman 1969, 1974, 1986; Stauffer 1987). Bu da çekicilerde *tedirgenmeden sonra* homeostatik geri dönüş eğiliminin güçlü olduğunu gösteriyor.
- İster zorlayıcı yapılar ister homojenlik kümeleri sonucunda oluşsun, donmuş bileşenlerin geliştiği bir sistem genellikle tek tek öğelerin silinme-

sine ya da Boole kurallarının değişmesine yol açan mutasyonlarla büyük bir değişikliğe uğramıyor. Donmuş bileşene gömülmüş bir öğe geçirdiği değişiklikleri ağın kalan bölümüne yayamıyor. İşlevsel olarak yalıtılmış bir adata mutasyona uğramış bir öğe yalnızca kendi adası içinde iletişim kurabiliyor. Hasar yayılamıyor. Dolayısıyla bu gibi sistemler yüksek düzeyde bağıntılı sahalara adapte oluyorlar.

Özetlersek: Donmuş bir bileşenin perkolasyonu düzensiz Boole sistemlerine yol açıyor ama bu sistemlerde yine de düzen gelişiyor. Değişkenlerin büyük bir bölümü sabit hallerini korudukları için bu sistemlerdeki çekiciler küçük kalıyor. Ayrıca, örgüde donmuş bir bileşen bulunduğu için, bir Boole fonksiyonundaki küçük bağlantı değişiklikleri ya da bir noktadaki Boole fonksiyonunun yerine bir başkasının geçmesi ya da diğer parametre değişiklikleri dinamik davranışta yalnızca küçük bazı değişikliklere yol açıyor. Dolayısıyla bu türden ağlardaki çekiciler yüksek düzeyde bağıntılı sahalara adapte oluyorlar. Bu şaşırtıcı bir durum değil; sistemin küçük çapta çekicilere sahip olmasına, dolayısıyla da homeostaziye yol açan özellikler, onu herhangi bir parçasını etkileyen parametre değişikliklerine duyarsızlaştırabiliyor. Birbiriyle bağlantılı bu özelliklerden birinin seçilimi hepsinin seçilimi anlamına geliyor. Birindeki kendiliğinden örgütlenme, hepsini etkiliyor.

DİNAMİK SİSTEMLERDE UYARLANIM

Bu bölümde genel olarak dinamik sistemlerdeki, özel olarak da Boole ağlarındaki davranışı betimlemekten, artık asıl temel konu olan bu gibi sistemlerin mutasyon ve seçilimle uyarlanım kapasitelerine geçiyoruz. Bu evrim konusu. İster genom düzenleyici ağlar olsun, ister morfolojiler, bağışıklık sistemleri ya da organ sistemleri, organik biçimler doğuran dinamik sistemler gen mutasyonlarından doğrudan ya da dolaylı yoldan etkileniyorlar. Seçilim de ortaya çıkan fenotipler üzerinde etkili oluyor. Bizim bu noktada Darwin'in ele almadığı soruyu sormamız gerekiyor: Hangi entegre dinamik sistemlerin uyarlanım yetisi var? Bu bölüme, uyarlanımı ilk kez dinamik bir sistemin parametre uzayında, parametre değerleri "iyi" çekicilere denk düşen bir dinamik sistem doğrultusunda ilerleyen bir uyarlanımsal yürüyüş olarak ele alan Ross Ashby'nin görüşleriyle başlayacağım. Daha sonra rastgele bağlantılı Boole ağlarının uyarlanımsal kapasitelerini inceleyeceğim. Dikkat edilmesi gereken belirleyici önemde iki nokta şunlar: (1) İkinci ve üçüncü bölümlerde incelediğimiz çok doruklu engebeli sahalar burada yeniden karşımıza çıkacak ve uyarlanımsal evrimi kısıtlayıcı bir rol oynayacak. (2) Boole sistemleri düzenli davranıştan kaotik davranışa geçerken sahanın yapısının farklılaştığını ve bağıntılı bir yapıdan çok bağıntısız bir yapıya geçtiğini göreceğiz. Birlikte karşımıza çıkan bu iki özellik evrimin sahanın yapısını kısmen düzen–kaos eksenindeki konumlanışı

kontrol altında tutarak etkilediğini düşündürüyor.

Bu bölümün başında sürekli dinamik sistemleri ve bu sistemlerin parametre uzayını ele alıyorum. Özellikle de, hipotez olarak on kimyasal türü kapsayan hayali bir kimyasal sistemi tartışıyorum. Bir *dinamik sistemler topluluğunu* sistemdeki parametrelerin bütün farklı değerleriyle bağlantılı küme olarak düşünmeyi seçersek, parametre uzayının küçük bir bölümündeki bir sistem ve komşuları kavramına ulaşırız. Bunun ardından da, bir dinamik sistemin istediğimiz niteliklere sahip olması için parametre uzayında bir uyarlanımsal yürüyüş fikrini oluşturabiliriz. Örneğin, altta yatan dinamik sistemin on kimyasal değişkenden oluşan bir alt kümeyi belirli konsantrasyon sınırları içinde tutan en az bir çekicisi olmasını sağlayacak parametre değerlerini bulmak isteyebiliriz. İşte bu tam da Ashby'nin eşgüdümlü entegre davranış gösteren bir sistemde uyarlanım düşüncesinin altında yatan başlıca imgeyi oluşturuyor.

Ashby'nin *Design for a Brain* (Bir Beyin Tasarımı) zarif, hoş ve son derece net ve basit bir fikir sunuyor bize; kitabın büyük bir özenle hazırlandığı belli. Yazar birbirleriyle etkileşim içinde bir çok parçası olan bir sistemde uyarlanım probleminin özünü kavrama çabasına odaklanmış. Kafasındaki evrimsel uyarlanım değil, fizyolojik ve nöral uyarlanım. Birbiriyle bağlantılı bir sistem (organizma) ve bir çevre düşünüyor. Bundan böyle Sistem adıyla ele alacağımız sistem–çevre belirlenimci bir bütün. Bu Sistem herhangi bir başlangıç noktasından harekete geçirildiğinde bir çekiciye doğru akıyor ve orada duruyor. Kritik fikir organizmanın içsel değişkenleri arasındaki bir *alt kümenin*, belli sınırlar içinde tutulması gereken *temel değişkenleri* oluşturduğunu varsaymak. Örneğin, kritik değişkenler kandaki glukoz düzeyi ya da vücut sıcaklığı gibi fizyolojik nitelikte olabilir. Bir otomatik pilotlu uçakları kapsayan bir hava Sisteminde temel değişkenler düz ve aynı seviyede uçuş olabilir.

Bir organizmanın sınırlanması gereken temel değişkenleri fikri, bizi Sistemin bir çekiciye ulaştıktan sonra bu temel değişkenleri belli sınırlar içinde tutmaya devam etmesi ya da etmemesi olasılıklarına götürüyor. Ashby'nin izleyen temel fikri basit: Eğer çekicideki Sistem temel değişkenleri sınırlandırmaya devam ediyorsa hiçbir şeyi değiştirme. Eğer temel değişkenler artık sınırlandırılmıyorsa, organizmadaki parametrelerden birinde *sıçrayıcı bir değişiklik* yap. Bu değişiklik Sistemdeki hal geçişlerini, dolayısıyla da çekim havzalarını değiştirebilir. Bunun sonucunda da, Sistemin sıçrayıştan önceki durumu kendini yeni oluşan bir çekim havzasında bulabilir ve Sistem temel değişkenleri belli sınırlar içinde tutan yeni ya da değişmiş bir çekiciye doğru akabilir. Eğer yeni çekici temel değişkenleri bir köşede toplamayı başarırsa, artık parametre değişikliği yapma. Bunu başaramazsa, rastgele herhangi bir başka parametrede başka bir sıçrayıcı değişiklik yap. Sistemin temel değişkenleri belli sınırlar içine hapsettiği bir parametre ayarı bulunana kadar rastgele parametre değişiklikleri yapmaya devam et.

Ashby'nin fikri esas olarak bu. İşe yarıyor. Nitekim, Ashby homeostat adı ve-

rilen kaba bir otomatik pilot taslağı oluşturmayı başardı; uçak sonunda düşse de, kontrol bağlantıları rastgele olmasına rağmen bu homeostat bir uçağı düz ve aynı seviyede uçurmayı öğrendi. Bu kapasite *ultra kararlılık olarak adlandırıldı*. Ashby'nin bunları yazdığı günlerde çatallanma teorisi bilinmeyen bir kavramdı. Dolayısıyla o dinamik bir sistemin, çekici yapısında değişikliklere yol açacak sıçrayıcı parametre değişikliklerine odaklanmıştı. Oysa çatallanma teorisi kavramlarıyla baktığımızda Ashby'nin paradigması parametre uzayındaki yürüyüşlere denk düşüyor. Parametre uzayındaki herhangi bir çatallanma hacminin içinde çekicilerde yumuşak geçişli değişiklikler oluşuyor; çatallanma yüzeyleri aşıldığındaysa çekicilerde keskin değişiklikler gerçekleşiyor. Açıkça görüldüğü gibi, uyumluluk sahalarının engebeliliği kısmen çatallanma yüzeylerinin ne ölçüde iç içe geçmiş olduğuna bağlı. Sıkı bir biçimde iç içe geçmişlerse, sahalar çok engebeli oluyor.

Ashby uyarlanımı parametre uzayında iyi çekicilerin peşine düşmüş bir yürüyüş olarak ele alan ilk kişi olmakla kalmadı, aynı zamanda paralel işlem yapan öğelerden oluşan ağların uyarlanımına olanak veren koşulları anlamaya çalışırken, perkolasyonla sabitleştirici duvarların oluşması fikrini de ilk kez o ileri sürdü. Düzenli rejimdeki Boole ağlarında ortaya çıkan perkolasyon sürecindeki bu donmuş bileşenler tam da Ashby'nin zihninde canlandırdığı bu sabitleştirici duvarlara denk düşüyor. Şimdi de böyle duvarların var olup olmamasının uyumluluk sahalarının yapısını değiştirerek onları nasıl düz olmaktan çıkarıp engebeli kıldığını göreceğiz.

Boole Ağlarında Entegre Davranışın Seçici Uyarlanımı

Ashby'nin paradigması uyarlanımsal evrimde merkezi önem taşıyor. Boole ağları bağlamında ele aldığımızda, temel değişkenler herhangi bir *N* değişken alt kümesine denk düşüyor. Bu değişkenleri sınırlandırmak onları basitçe aktif ya da inaktif durumda sabitleştirmeye denk düşüyor. Bütün değişkenlerin temel nitelikte olduğu sınır durumda da, her bir öğenin kendine uyan aktif ya da inaktif değerde sabitleşmesiyle *ağın bir bütün olarak sabit bir kalıcı halde* kalmasına denk düşüyor. Görüldüğü gibi, Ashby'nin fikrini Boole ağlarına uygularsak, bunun anlamı arzu edilen kalıcı hale denk düşen iyi bir çekici bulunana kadar bağlantıların ve ağ mantığının mutasyona uğratılması ve çekicilerinin ayarlanması oluyor.

Sormak istediğim soruyu daha iyi açıklamak istiyorum. Boole ağlarının geniş bir yelpazede farklı birçok niteliği var. Bunlar arasında dikkatimizi üzerine çekenlerden biri çekiciler. Dolayısıyla karşımızdaki başlıca sorulardan biri bir ağın öğeleri arasındaki girdi bağlantılarını ve tek tek öğeleri yöneten mantığı değiştirmeye zorlanan bir uyarlanımsal sürecin, arzu edilen çekicilerin bulunduğu ağlara tırmanıp tırmanamayacağı sorusu.

Dikkat edin, protein uzayında olduğu gibi burada da bir *sistemler uzayıyla*

karşı karşıyayız. Buradaki bir *NK* Boole ağları uzayı. Her bir ağ kendisinden tek bir bağlantı ya da tek bir Boole fonksiyonu farklılığıyla ayrılan diğer bütün ağların tek mutant komşusu. Bu da onun tek bir girdi bağlantısının başlangıcı ya da sonu değişen ya da tek bir Boole fonksiyonunda tek bir bit değişen bütün ağların tek mutant komşusu olması anlamına geliyor.

Protein uzayını ele alırken uyumluluk sahasını, proteinlerin ölçülebilen herhangi bir özgül niteliğinin protein uzayındaki dağılımı şeklinde tanımladım. Bu tanım bizim uyumluluk sahalarının bağıntı yapıları, lokal optimum sayıları, optimumlara yürüyüş mesafeleri ve erişilebilen optimum sayısı gibi istatistiksel özelliklerini incelememizi sağladı. Aynı şekilde, Boole ağı uzayında uyarlanım konusunda da, bu gibi ağların ölçülebilen herhangi bir niteliğinin ağlar uzayında bir uyumluluk sahası oluşturmasıyla karşılaşıyoruz. Şimdi bir kez daha kendimize bu gibi sahaların nasıl bir yapısı olduğunu sorabiliriz.

Şu andaki amacımız açısından baktığımızda, bir Boole ağının uyum başarısını *N* sayıda öğenin kalıcı aktivite ve inaktivite hedef örüntüsü olarak tanımlayacağım. Bu, uyarlanımın (gelişigüzel) hedefini oluşturuyor. Her ağın sonlu sayıda hal döngüsü çekicisi var. Herhangi bir ağın uyum başarısını hedef örüntüsünün ağdaki hal döngülerinden herhangi biriyle en yakın *eşleşme* şeklinde tanımlayacağım. Mükemmel bir eşleşmede normalleştirilmiş uyum başarısı 1,0'dir. Ancak genellikle uyum başarısı hedef örüntüyle eşleşen *N* öğe oranına denk düşer.

İkinci ve üçündü bölümlerde engebeli sahalar ailesini tanıttım ve tartıştım. Orada engebeli sahaların, uzun atlamalı uyarlanım için evrensel bir yasanın da aralarında bulunduğu bir dizi özelliğiyle karşılaştık. Bulunan uyum başarısı daha yüksek her varyanttan sonra uyum başarısı daha yüksek bir varyantı bekleme süresi iki katına çıkıyordu; bunun sonucunda da ortalama ileri adım sayısı olan *S* değerinde, kuşak sayısının 2 tabanına göre logaritması ($\log_2$) kadar bir artış görülüyordu. Uyarlanım sırasında uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlara doğru ilerlemede bir karmaşıklık katastrofuyla karşılaştık; yeterince engebeli sahalarda karmaşıklık arttıkça erişilebilecek optimumların uyum başarısında muazzam bir azalma gerçekleşiyordu. Uzun atlama limitinde benzer bir karmaşıklık katastrofunun daha da geniş bir engebeli sahalar sınıfı için de geçerli olduğunu gördük. Bu durumda sabit bir kuşak sayısına ulaşıldıktan sonra karmaşıklık arttıkça uyum başarısı azalıyordu. Son olarak da, bazı sahalarda –epistatik etkileşim sayısı olan *K* değerinin küçük olmaya devam etti durumlarda– *N* arttıkça optimumların yüksek olmaya devam ettiğini belirledik. Bu sahaların gayet güçlü bağıntı yapıları var. Birlikte ele alındığında bu nitelikler karmaşıklık arttıkça seçilimin yüz yüze geldiği sınırlara işaret ediyor. Düz sahalarda tek mutant komşular arasındaki uyum başarısı farklılıkları kritik değerlerin altına iniyor ve seçilim mutasyonun üstesinden gelemiyor. Mutasyon hata katastrofu gelişiyor. Engebeli sahalarda uyarlanımsal arayış lokal bölgelerde takılıp kalıyor ve karmaşıklık katastrofu gelişiyor.

Bu bölümde *Boole ağlarının eşgüdümlü dinamik davranışında* uyarlanım konusunu ele alacağız. Beklenmedik bir durum, ama benzer ortak özelliklerin ve sınırlılıkların burada da geçerli olduğunu göreceğiz.

K = 2 Ağlardaki Uzun Atlamalı Uyarlanım Evrensel Yasayı Doğruluyor

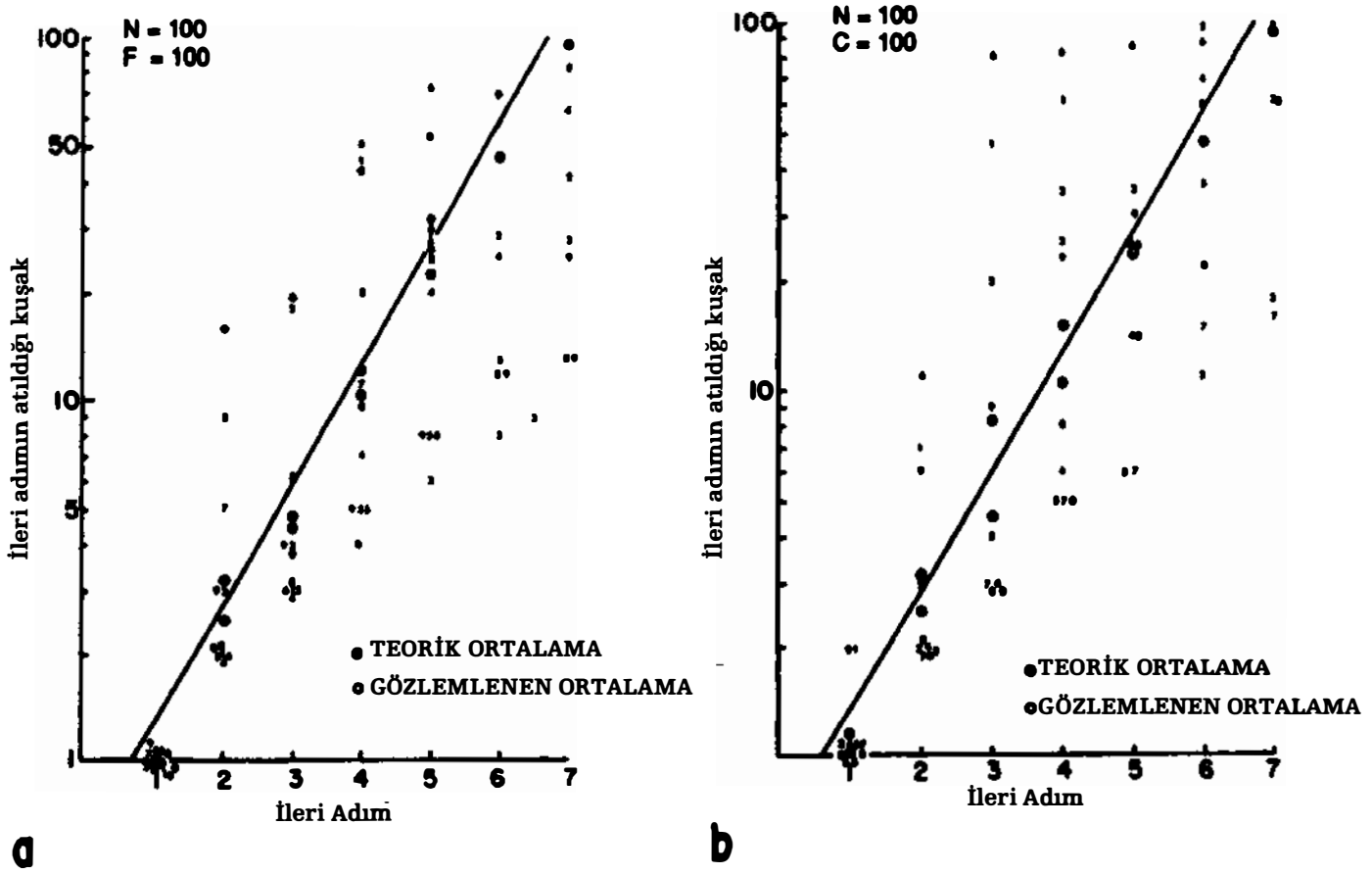
Şekil 5.11*a* ve 5.11*b*'de her biri $K = 2$ girdi alan $N = 100$ ikili öğeye sahip Boole ağlarında uzun atlamalı uyarlanımın sayısal sonuçları görülüyor. Bu popülasyon uyarlanımsal arayış sürecinde saptananlar arasında o anda uyum başarısı en yüksek olana "yerleşmiş" 20 ağdan oluşuyor. Her kuşakta bu 20 ağın her birindeki bitlere ait N Boole fonksiyonunun yüzde 25'i (Şekil 5.11*a*) ya da bağlantıların yüzde 50'si mutasyon geçiriyor (Şekil 5.11*b*). Simülasyonda mutasyona uğramış ağların çekicileri kabaca testten geçirilerek, önceden tanımlanmış hedef örüntüsüyle eşleşme açısından değerlendirildi. Uyum başarısı daha yüksek olan bir ağ bulunursa, 20 ağdan oluşan popülasyonun bütünü uyum başarısı daha yüksek olan bu ağa konuşlandırıldı ve bir sonraki kuşakta uzun atlamalı mutasyonlar aracılığıyla sürdürülen arayış ağ uzayının bu yeni noktasından harekete geçti. O kuşakta uyum başarısı daha yüksek bir ağ bulunamazsa, arayış uyum başarısı o anda en yüksek olan ağdan başlayarak yeni 20 uzun atlamayla tekrarlandı.

Şekil 5.11*a* ve 5.11*b*'de simülasyonda elde edilen sayısal veriler, üçüncü bölümün düşündürdüğü gibi kümülatif gelişmiş varyant sayısındaki artışın kuşak sayısının $\log_2$ temelde artması şeklinde gerçekleşeceği beklentisiyle karşılaştırılıyor. Ve son derece yakın bir uyum gözlemleniyor.

Rekorlar teorisi (Feller 1971) ile yakından ilişkili olan, uzun atlamalı uyarlanımla ilgili bu evrensel yasanın uygulanabilirlik kapsamı henüz açıklığa kavuşturulamadı ama hayli geniş gibi görünüyor.

Uzun atlamalı Uyarlanımda Karmaşıklık Katastrofu Gerçekleşiyor

Karmaşıklık katastrofu yalnızca *NK* sahalarında karşımıza çıkmıyor, Boole ağlarındaki uzun atlamalı uyarlanımda da bu katastrofla karşılaşıyoruz. Yani, N arttıkça *uzun atlamalı uyarlanım* sonucunda sabit sayıda herhangi bir kuşakta *uyum düzeyi önemli ölçüde daha düşük ağlar* ortaya çıkıyor. Bunu test etmek için, uzun atlama limitinde uyarlanım gerçekleştirildi; uyum başarısı o anda en yüksek olan ağ dışında popülasyonun bütün üyelerinde, $K = 2$ girdili ağlardaki bağlantıların yarısında ikili değişkenler mutasyona uğratıldı. N değeri 20'den 100'e çıktıkça, 100 kuşak sonra ulaşılan uyum başarısının 0,88'den 0,67'ye indiği görüldü. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı. Görüldüğü gibi, N arttıkça sabit sayıda kuşaktan sonra uyum başarısı açıkça düşüyor. Bu değer genellikle 0,5'e düşerek, uzaydaki ağların ortalama uyum başarısı düze-



Şekil 5.11 K = 2, N = 100 Boole ağlarında uzun atlamalı uyarlanım için evrensel yasa testi. Grafikte ileriye doğru başarılı bir adım atılan her kuşağın Log_2 değeri popülasyondaki (en iyi konumdaki dışta kalmak üzere) her bir öğenin ileri adım sayısının fonksiyonu olarak veriliyor. (a) F = 100 Boole fonksiyonunda bitlerin yüzde 25'inde mutasyon gerçekleşmesi ardından gözlemlenen durum; (b) C = 100 bağlantının yüzde 50'sinde mutasyon gerçekleşmesi ardından gözlemlenen durum.

yine iniyor.

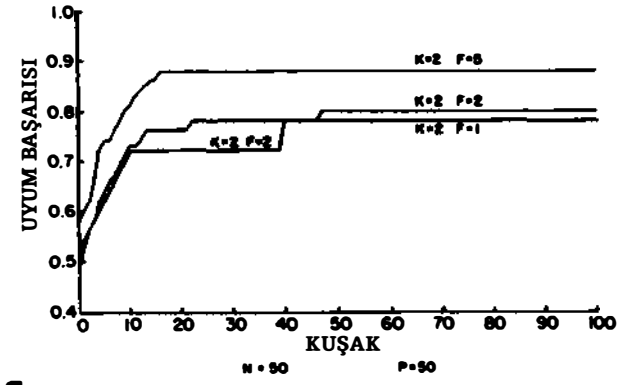
Bu hayli ilginç bir sonuç. *NK* sahaları ailesinde ve gezgin satıcı probleminde olduğu gibi, Boole ağlarında gelişmiş varyant bulma hızı mutant arayışının kapsamına ve ağın bağıntı yapısıyla eşleşme ölçüsüne bağlı olarak değişiyor. Çoğu zaman uyum başarısı daha yüksek iki mutasyonlu varyant aracılığıyla sürdürülen arayışlar, tek mutant varyantlarla sürdürülen arayışlardan daha iyi sonuç veriyor. Bununla birlikte, engebeli sahalardaki uzun atlama limitinde ilerleme hızının $\log_2$ ölçüde yavaşladığı görülüyor; yasa ve *karmaşıklık katastrofu işlemeye başlıyor*. Bu da bize, Boole ağlarında karmaşıklık düzeyi arttıkça uzun atlamalı uyarlanımın giderek kötüleşen bir strateji olmaya başladığını gösteriyor.

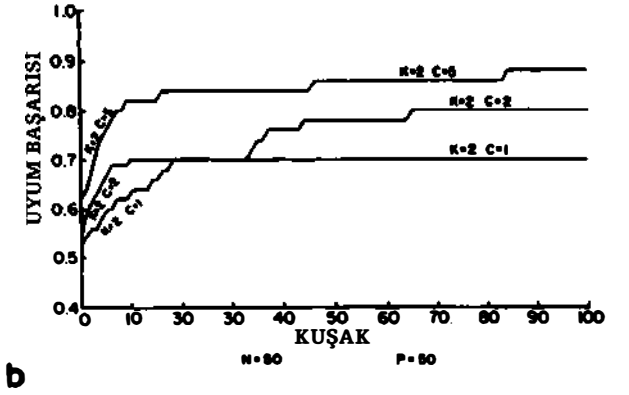
Boole Ağı Uzayı Uyarlanımsal Yürüyüşleri Tuzağa Düşüren Lokal Optimumlarla Dolu

NK sahaları ailesini değerlendirirken, engebeli sahalarda uyarlanımsal yürüyüşleri tuzağa düşüren çok sayıda lokal optimum olabileceğini gördük. İncelediğimiz somut durumda, kendimize Boole ağlarının mutasyon ve seçilimle uyarlanım yoluyla, *N* sayıda ikili öğe arasında özgül bir aktivite örüntüsünün sürdürüldüğü bir kalıcı durum çekicisine yerleşme olanağı olup olmadığını soruyoruz. Öncelikle, bu çabanın önünde herhangi bir matematiksel kısıtlama bulunmadığına dikkat edilmeli. Hedef örüntüde aktifleşecek her öğenin bütün girdi örüntüleri için aktif olacağı, hedef örüntüde inaktifleşecek her öğenin de bütün girdi örüntüleri için inaktif olacağı herhangi bir ağ koşullara uyuyor. Sürekli aktif olma kuralına uyan Boole fonksiyonu Totoloji oluyor; sürekli inaktif olma kuralına uyan Boole fonksiyonu da Çelişme oluyor. Bu da bize ilkesel açıdan baktığımızda, tek tek bitlerdeki Boole fonksiyonu değişiklikleriyle uyarlanım gerçekleşmesi yoluyla böyle bir ağ oluşabileceğini gösteriyor.

Şekil 5.12*a*'da uyum başarısı daha yüksek bir, iki ve beş mutasyonlu Boole ağı varyantları aracılığıyla sürdürülen uyarlanımsal yürüyüşlerin sonuçları görülüyor. Mutant sayısı ağdaki Boole fonksiyonlarında değiştirilmiş bit sayısına denk düşüyor. Daha önce gördüğümüz gibi, 20 ağdan oluşan bir popülasyonda uyarlanım son kuşaktaki en iyi ağdan başlıyor. Şekil 5.12*b*'de de ağlarda bir, iki ya da beş bağlantının değişmiş olması durumunda karşılaşılan benzer bir fenomen gösteriliyor. Şu genel özellikler dikkat çekici:

1. Gelişme ilk başta hızlı, daha sonra yavaşlıyor ve genellikle sonunda durduğu izlenimini veriyor. Yürüyüşler *lokal optimumlara* hapsoluyor. Gelişmenin yavaşlaması optimumlara yaklaşıldıkça uyum başarısı daha yüksek mutant komşu oranının düştüğünü gösteriyor.
2. Yürüyüşler daima *genel optimum düzeyinin çok altındaki* lokal optimumlarda duruyor. Ağ uzayında bir noktaya takılıp kalma çok yaygın.





Şekil **5.12** *K = 2 bağlantılı ağlarda uyum başarısı daha yüksek bir, iki ve beş mutasyonlu varyantlar aracılığıyla uyarlanım. Popülasyonun uyarlanım sürecinde olduğu ağlarda Boole fonksiyonlarındaki bitler mutasyonla değişiyor. N = ağ başına düşen gen sayısı; P = popülasyonun büyüklüğü; F = Boole fonksiyonlarındaki mutasyon sayısı. (b) aynen (a) gibi, ama bu kez ağ bağlantılarının biri, ikisi ya da beşi mutasyona uğratılıyor. N = ağın büyüklüğü; P = popülasyonun büyüklüğü; C = bağlantılardaki mutasyon sayısı.*

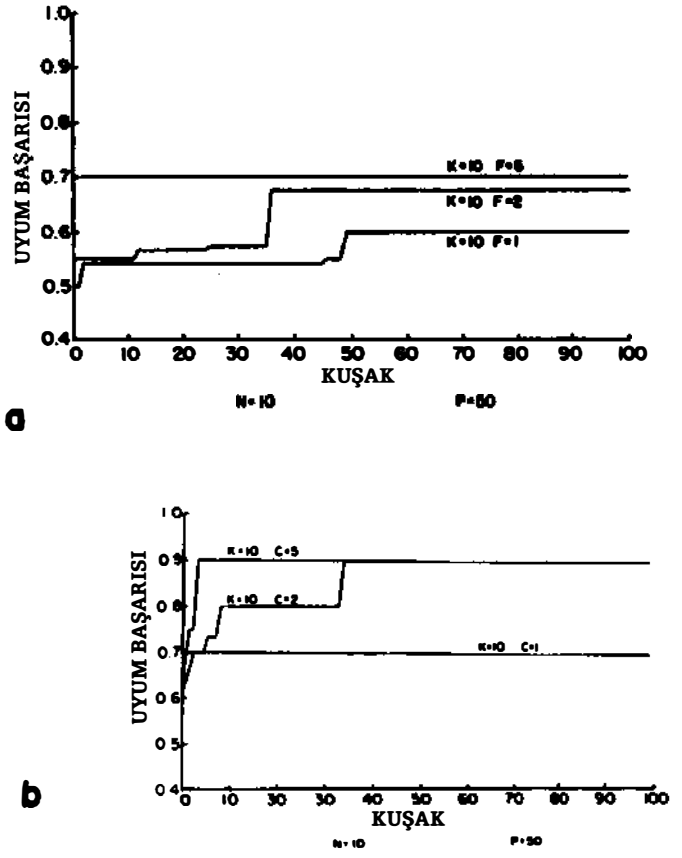
Bunun belirleyici önemde bir sonucu var: *uyarlanımsal yürüyüşler genellikle çekicilerde gelişigüzel aktivite örüntüleri oluşturamıyorlar!* Ağ uzayında uyum başarısı daha yüksek varyantlar üzerinden gerçekleşen uyarlanım sahanın engebeli yapısı nedeniyle büyük aksaklıklarla karşılaşıyor. Yürüyüşler uzayın küçük bölgelerinde donup kalıyor. Sezgilerimiz bize tek başına mutasyon ve seçilimin çekicileri gelişigüzel davranış örüntülerine doğru yönlendirdiğini düşündürse bile, bunun yanlış ola-

bileceği anlaşılıyor. Bunlar çok karmaşık kombinatoryal optimizasyon problemleri ve seçilim bu gibi uzaylarda başarıyla ilerlemesini güçleştiren muazzam problemlerin üstesinden gelmek zorunda. Bu kısıtlamaların çok önemli olabileceği görülüyor. Bu bölümde daha önce paralel–işlemli ağlardaki çekicileri nöral ağlardaki belleklerden genetik ağlardaki hücre tiplerine kadar geniş bir yelpazedeki biyolojik ortamlarda yorumlayan bir dizi örnek sunmuştum. Genellikle, öğrenme ya da uyarlanımın ağdaki öğeler arasındaki bağlantıların değişmesi yoluyla gerçekleştiği düşünülür. Burada incelediğimiz sonuçlar genellikle bu mekanizmanın ya son derece zor işlediğini ya da imkansız olduğunu düşündürüyor. Bu doğruysa, o zaman ağ uzayındaki engebeli uyumluluk sahalarındaki arayışlar ya başka araçlarla sürdürülüyor ya da uyarlanım ve öğrenme gelişigüzel çekiciler oluşturamıyor.

3. Uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlar üzerinden ilerleyen uyarlanımla karşılaştırıldığında, iki ve beş mutasyonlu varyantlar üzerinden ilerleyen uyarlanım daha hızlı ve daha yüksek optimumlara ulaşıyor. Bu da bağıntı yapısının biraz daha uzun mesafeleri tercih ettiği anlamına geliyor. Şekil 5.13*a* ve 5.13*b*'de $K = 10$ bağlantılı ağlardaki uyarlanımsal yürüyüşleri görüyoruz. Döngüler uzun olduğu için küçük ağları araştırdık. Temelde $K = 2$ bağlantılı ağlarda gördüğümüz lokal optimumlar hapsoluş özelliğini aynen burada da saptadık.

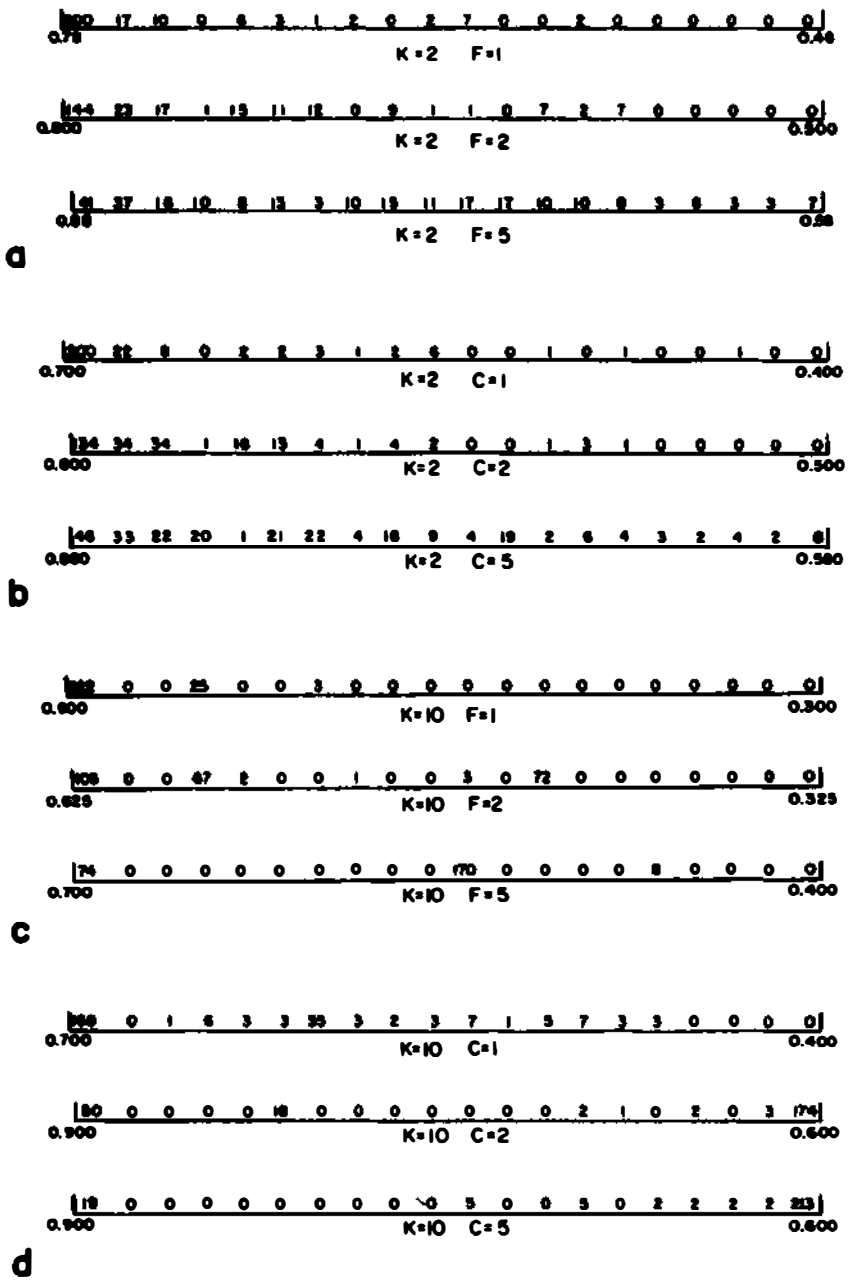
$K = 2$ bağlantılı ağlar daha bağıntılı sahalara $K = 10$'dan daha iyi adapte oluyor. Şekil 5.14'te $K = 2$ ve $K = 10$ bağlantılı ağlarda uyumluluk sahalarının engebeliliği karşılaştırılıyor. En belirgin özellik $K = 2$ bağlantılı ağlarda, uyum başarısı en yüksek ağ olan en iyi ağın uyum başarısıyla tek mutant komşularının uyum başarısının neredeyse birbirine eşit olması. Başka türlü ifade edersek, saha çok bağıntılı. İki ya da beş mutasyonlu varyantları incelediğimizde bu izlenim doğrulanıyor. Uyum başarısının yayılma artışı çok az. Buna karşılık, $K = 10$ bağlantılı ağlarda bir mutasyondan beş mutasyona geçilirken uyum başarısındaki yayılmanın hızla arttığı ve daha geniş bir alanı kapsadığı görülüyor. Bu da $K = 2$ bağlantılı ağlarla karşılaştırıldığında, K = 10 bağlantılı ağların çok daha engebeli sahalara adapte olduğunu ortaya koyuyor.

$K = 2$ bağlantılı ağlarda da karmaşıklık katastrofuyla karşılaşıyoruz, ama bu kez daha yavaş gelişiyor. Tablo 5.5'te $N = 20$ ve $N = 100$ öğesi olan $K = 2$ bağlantılı ağlarda 100 ve 200 uyarlanım kuşağının ardından ulaşılan optimumların uyum başarısını görüyoruz. Önemli bir sonuç, 200'üncü kuşaktan sonra N arttıkça uyum başarısının bir lokal optimuma ulaşabilmesi. Buna karşılık, N azaldıkça uyum başarısı *azalıyor*. Bu da $K = 2$ bağlantılı ağların yüksek



Şekil 5.13 (a) Aynen Şekil 5.12a gibi, ama bu kez K = 10. (b) Aynen (a) gibi, ama bu kez mutasyonla Boole fonksiyonları değil, bağlantılar değiştiriliyor.

düzeyde bağıntılı güzel sahalara adapte olsalar da karmaşıklık katastrofundan kaçınamayacakları anlamına geliyor. *N* arttıkça ulaşılan uyum başarısı düzeyi şansa bağlı artış olasılığı olan 0,5'i kolay kolay aşamıyor olabilir. Öte yandan, aynı *K* = 2 bağlantılı ağlar sınıfındaki uzun atlamalı uyarlanımla karşılaştırma, uzun atlama limitinde *N* arttıkça uyum başarısında gözlemlenen azalmanın hızlanabileceğini düşündürüyor. Bu da bağıntılı *K* = 2 uyumluluk sahalarında yakın komşular aracılığıyla ilerleyen uyarlanımın karmaşıklık katastrofu tuzağına tümüyle bağıntısız bir sahadaki kadar hızlı düşmeyeceğini ortaya koyuyor.



Şekil 5.14 (a) ve (b) K = 2 bağlantılı ağlarda, (c) ve (d) K = 10 bağlantılı ağlarda uyarlanımsal tırmanıştan sonra bulunan uyum başarısı en yüksek ağdaki bir, iki ve beş mutasyonlu varyantlarının uyum başarıları. F = Boole fonksiyonu bitlerindeki mutasyonlar; C = bağlantılardaki mutasyonlar.

TABLO 5.5 *N = 20 ve N = 100 Öğeden Oluşan K = 2 bağlantılı ağlarda 100 ve 200 Kuşak Sonra Ulaşılan Ortalama Uyum Başarısı*

	Ortalama uyum başarısı	
N	100 kuşak sonra	200 kuşak sonra
20	0,90	0,91
100	0,78	0,79

Elde ettiğimiz sonuçların genel bir özetini yaparsak şunları söyleyebiliriz: Dizi uzaylarında ve *NK* saha ailesinde saptadığımız uyumluluk sahalarının özelliklerini Boole ağlarının entegre dinamik davranışındaki uyarlanımda da buluyoruz. Proteinlerle ilgili dizi uzaylarının ve sahaların, dinamik sistemler uzaylarında rastladığımız uyumluluk sahalarından çekiciler açısından çok farklı olabileceğini düşündüğümüz için, böyle benzer özellikler görmek beklenmiyordu. Ama beklentilerin tersine benzer özellikler olduğunu saptadık. Sahalar engebeli ve çok doruklu. Uyarlanımsal süreçler genellikle böyle optimumlara takılıp kalıyor. Uzun atlama yasası varlığını sürdürüyor. Dikkat çekici bir bulgu da, seçilime tabi birimlerin karmaşıklığı arttıkça (düzensiz bir Boole ağında bu ikili anahtarlama değişkenlerinin sayısına denk düşüyor), erişilebilen optimum sayısının uzay ortalamasına doğru inişe geçmesi. Bu aşamada karmaşık sistemler üzerinde etkili olan karmaşıklık katastrofunun seçilimin gücünü sınırlandırıcı rolünün ne ölçüde genelleştirilebileceğini henüz bilmiyoruz, ama göründüğü kadarıyla bu evrim sürecinde güçlü bir faktör. Son olarak da, Boole ağlarının $K = 2$ bağlantılı düzenli rejimde ve $K = 10$ bağlantılı kaotik rejimde aralarında büyük farklar bulunan sahalara adapte olabildikleri açık. Düzenli sistemler görece bağıntılı sahalarla karşı karşıya; kaotik sistemlerse çok engebeli sahalara adapte oluyor.

Evrilebilirliği de uzun süreli uyum başarısını da sahanın yapısı yönetiyor. Paralel işlemli ağların dinamik davranış ve uyarlanım kapasitesi açılarından temel özelliklerini araştırdıktan sonra, artık bir sonraki sorumuzu yanıtlamaya çalışacağız: düzenli rejimde olmakla birlikte kaosun eşiğine yaklaşan paralel işlemli ağlarda tipik bir "asılı kalma" durumu var olabilir mi ve bu özellik bir yandan böyle bir ağın gerçekleştirebileceği görevlerin karmaşıklığını optimum düzeyde tutarken bir yandan da ağın evrilme kapasitesini optimize ediyor olabilir mi?

Kaosun Eşiğindeki Sıvı Haldeki Bölgeye Doğru Seçici Uyarlanım

Bu bölümdeki bütün sonuçlar donmuş düzenli dinamiklerin egemen olduğu ağları kaotik dinamiklerin egemen olduğu ağlardan ayıran bir *faz sınırı* olduğuna işaret ediyor. Bu sınırın varlığı bizi çok genel ve potansiyel açıdan çok önemli olabilecek bir hipoteze götürüyor: Düzenle kaos arasındaki arayüz bölgesinde yer alan paralel işlemli sistemler en iyi adapte olabilen ve en iyi evrilebilen

sistemler olabilir. Dahası, karmaşık uyarlanımsal sistemleri bu sınır bölgesine çeken güç de *doğal seçilim*. Eğer bu böyleyse, kendiliğinden örgütlenme ve seçilim arasında işbirliğine olanak veren etkileşimi araştırmak için güçlü bir araç elde etmek üzereyiz.

Boole ağları analizi bu geçişin temelinde birkaç *kontrol parametresi* bulunduğunu gösteriyor. Boole ağları ikili değişken sayısını ifade eden *N değeri*yle, değişken başına düşen girdi sayısını gösteren *K* değeriyle ve ağda kullanılan Boole fonksiyonu seçimlerindeki yanlılıkları yansıtan parametrenin 1 olarak seçilme oranıyla ilgili *P* değeriyle ayırt edilir. N değerini sabit tutarak, *K* değerinin bir kontrol parametresi olduğunu gösterdik. $K = 2$ bağlantılı ağlarda düzen donmuş bileşenlerin perkolasyonuyla kristalleşiyor, hal döngüleri kısa ve sayıca az, hasar yayılmıyor ve bu gibi sistemlerde uyarlanım yüksek düzeyde bağıntılı uyumluluk sahalarında gerçekleşiyor. $K \geq 5$ bağlantılı ağlardaysa açıkça kaotik rejim hüküm sürüyor. Donmuş bileşen oluşmuyor, çekici büyüklüklerinde *N*'e göre üstel artış görülüyor, hasar yayılıyor ve bu gibi sistemlerde uyarlanım yüksek düzeyde bağıntısız sahalarda gerçekleşiyor. Böylece $K = 2$'den $K \geq 5$'e geçildiğinde, düzenden kaosa doğru bir geçiş gerçekleşiyor. Derrida ve Pomeau'nun (1986) yukarıda açıklanan teorik sonuçları, Boole fonksiyonları rastgele seçilen $K = 3$ bağlantılı ağların zaten kaotik olduğunu açıkça ortaya koyuyor.

Daha önce gördüğümüz gibi, Derrida ve çalışma arkadaşlarının önerdikleri, Boole fonksiyonlarının içsel homojenliğini ifade eden *P* parametresi de bir kontrol parametresi. *P* değerini ayarlayarak 1,0 dolaylarından 0,5'e geçirmek, sistemin donmuş bileşenler nedeniyle düzenli dinamikleri olan bir rejimden kaotik rejime geçmesine neden oluyor. Aynı şekilde, Boole fonksiyonlarında kanalize edici Boole fonksiyonlarının kullanılmasına bağlı yanlılıklar, zorlayıcı yapıların perkolasyonuna bağlı olarak ağların düzenli dinamiklerden kaotik dinamiklere geçmesine fırsat veriyor. Böylece kanalize edici nitelikteki fonksiyon fraksiyonlarının da bir kontrol parametresi oluşturduğunu görüyoruz.

Boole değişkenleri arasındaki bağlantıların şematik yapısı (bunun düzenli bir örgü olması, rastgele olması ya da başka türlü bir dağılım göstermesi) gibi diğer bazı özellikler de kontrol parametreleri arasında yer alıyor. Örneğin *P* sabitse, değişken başına düşen girdi sayısı arttıkça sistem düzenli olmaktan çıkıp kaotik olmaya yöneliyor. Bunla dışında başka bazı kontrol parametreleri de keşfedilecek kuşkusuz.

Bütün bu zengin kontrol parametreleri keşfedilmeyi beklerken, bir nokta kritik önemini korumaya davam ediyor: Yoğun biçimde paralel işlemli sistemler arasında en genel sınıfı oluşturan Boole ağlarında kabaca üç davranış rejimi saptıyoruz. Sistemde donmuş bileşenleriyle düzenli rejim egemen olabilir, donmuş bileşenleriyle kaotik rejim egemen olabilir ya da sistem düzenle kaos arasında, donmuş bileşenlerin erimekte olduğu sınır bölgesinde yer alabilir.

Bu faz geçişinin varlığı paralel işlemli karmaşık ağlarda sınır bölgesinin yararlı davranışlar açısından özellikle ilginç bir bölge olabileceğini düşündü-

rüyor. Bu olasılık benim çalışmam (1985c) yanında, Packard (1988), Langton (1986, 1990), bu yakınlarda da Crutchfield (kişisel iletişim) tarafından dile getirildi. Bu fikrin temelinde derin donma fazındaki bir ağda pek az işlem gerçekleşebileceği görüşü yatıyor. Bu durumda mümkün olan yegâne hareketlilik, yalıtılmış donmamış küçük adaların her birinde kendi iç dinamikleriyle sınırlı olacak ve donmuş bileşen bunların işlevsel olarak sistemin kalan kısmıyla bağlantı kurmasını engelleyecektir. Kaotik fazda da, dinamiklerin düzensizliği bunların da yararlı olmasının önünde bir engel oluşturuyor. Herhangi bir noktadaki ufak bir değişiklik hızla yayılarak sistemdeki öteki öğelerin çoğuna zarar verebiliyor. Eşgüdümlü düzenli değişiklikler son derece zor. Düzenle kaos arasındaki sınırda ise, donmuş rejim erimeye başlıyor ve işlevsel açıdan yalıtılmış donmamış adalar birbirleriyle belli belirsiz geçici bağlar kuruyorlar. Göründüğü kadarıyla en karmaşık, en entegre ve en kolay evrilebilen davranışlar bu sınır bölgede gerçekleşme olanağı buluyor. Bu hipotezin doğruluğu henüz tartışmasız kabul görmedi. Aşağıda bu görüşü destekleyen düşünceler üzerinde duracağım, daha da önemlisi karmaşık uyarlanımsal sistemlerin kaosun eşiğine erişip erişemeyeceğini araştırmakta olan yeni bir yaklaşım üzerinde duracağım. İlk sonuçlar hayli umut verici.

Langton (1986, 1990) Boole ağlarının basitleştirilmiş şekillerini, özellikle de her bir noktaya yerleşebilecek sekiz durum (0,1, ... 7) olan iki boyutlu örgüleri araştırıyor. Her bir noktaya bir sonraki dört komşusunun ve kendisinin o anki durumlarına bağlı olarak bir sonraki durumlarını belirleyen bir fonksiyon atanıyor. Her bir noktaya aynı kural uygulanıyor. Bu türden sistemlere iki boyutlu hücresel otomatlar adı veriliyor (Wolfram 1983, 1984). Langton hücresel otomatlarını lambda parametresiyle ayırt ediyor; lambda Boole fonksiyonlarındaki içsel homojenlik parametresinin bir benzeri. Lambda 0 çıktıyla sonuçlanan girdi durumu oranını ölçüyor. Somutlarsak, λ, 1 eksi 0 çıktı oranına eşit; bu da, $\lambda = 0$ olduğunda girdi değerlerinin 0 olması anlamına geliyor. Lambda (λ) arttıkça, 0 çıktı oranı ya da içsel homojenlik azalıyor.

Langton lambdanın başlıca üç aşaması olduğunu saptamış. Lambda 0,0'a yakın olduğunda, bütün noktalarının değeri 0 olan geniş donmuş bileşenler ortaya çıkıyor ve perkolasyonla sistem çapında yayılıyorlar. Kritik bir değer olan $\lambda = 0{,}28$ noktasında donmuş bileşen eriyor; göründüğü kadarıyla bu Stauffer'in saptadığı perkolasyon eşiğine benziyor (1985, 1987a, 1987b, 1989). Lambda değeri daha da arttıkça, yukarıda açıklandığı anlamlarda dinamik davranış giderek daha kaotikleşiyor. Langton bildiğimiz maddenin katı, sıvı ve gaz fazlarıyla benzeştirerek, donmuş düşük lambda durumuna "katı hal" adını veriyor. Donmuş bileşenin erime sürecine girdiği andaki kritik lambda değeri "sıvı" faza denk geliyor. Lambda değeri daha da artıp davranış yoğun biçimde kaotik hale geldiğinde ise sistem "gaz" fazına geçiyor. Bununla birlikte üç faz analojisi fazla ileri götürülmemeli. Maddenin gerçek bir sıvı fazı var. Bildiğimiz kadarıyla düzenle kaos arasındaki sınır ayrı bir faz görüntüsünde ortaya çıkmıyor.

Langton iki boyutlu hücresel otomasyon modelindeki dinamikleri, bildiğimiz bir ölçüt olan, ağdaki iki öğe arasındaki *karşılıklı bilgi* ölçütü açısından analiz ediyor. Karşılıklı bilgi, birinci noktanın entropisi artı ikinci noktanın entropisi eksi iki nokta çiftinin ortak entropisi anlamına geliyor. Burada bir noktanın entropisi, her bir noktanın 0 ... 7 değerlerinin olasılığını (P_i) ifade eden, bildiğimiz $\Sigma^n_{i=1} (P_i \log_2 P_i)$ formülüyle hesaplanıyor. Nokta çiftlerinin entropisi ise gerçekleşmesi mümkün olan 8 x 8 = 64 nokta çifti değerlerinin toplamı üzerinden hesaplanıyor. Bu karşılıklı bilgi ölçütüne göre, iki noktanın davranışı bağıntılı değilse, karşılıklı bilgi 0'dır. Tersine, her bir noktanın davranışı çok basitse, kendi entropisi 0'a yakındır, bunun sonucunda da karşılıklı bilgi yine 0'a yakın olacaktır. Gaz fazında davranış öylesine kaotiktir ki karşılıklı bilgi 0'a iner. Bir noktada ne olduğunu bilmek diğer noktada ne olduğu konusunda hiçbir bilgi vermez. Örgüdeki noktaların büyük çoğunluğunun donmuş olduğu katı fazda her bir nokta çok basit olduğu için entropi düşüktür; bunun sonucunda iki nokta hakkındaki karşılıklı bilgi de düşüktür. Sezgilerimizle birinci noktanın halini bilerek ikinci nokta hakkında pek az yeni şey öğrenebiliriz. Oysa donmuş bileşenin erimeye başladığı sıvı arayüzde karşılıklı bilgi maksimum düzeye çıkar. Davranış karmaşıktır ama karşılıklı bilginin zincirleme hasarlar yoluyla sistemin geniş bölgelerine yayılmasına yetecek ölçüde düzenlidir. Böylece paralel işlemli bir ağdaki bilgi işlemleri kaosun eşiğinde maksimum düzeye çıkacaktır. Bu gibi sistemlerde en karmaşık hesap işlemlerinin yapılabilmesi beklenebilir.

Packard (1988) da karmaşık hesap işlemlerini gerçekleştirebilme kapasitesiyle ilgili uyarlanımın, kaosun eşiğine adapte olmanın bir sonucu olabileceğine ilişkin kanıtlar sundu. Packard diğer Boole ağları gibi hal döngülerine giden hal yörüngelerini izleyen bir boyutlu hücresel otomatonlar üzerinde çalışıyor ve mutasyon ve seçilim yoluyla uyarlanım gerçekleştiriyordu. Popülasyonun her bir üyesi özgül bir hücresel otomatondu. Mutant komşuları da otomasyondaki bütün noktaları yöneten Boole fonksiyonunda tek bir biti değişik olan üyelerdi. Otomasyonda *uyum başarısı* başlangıçta noktaların en çok 0,5'i 0 değerde olan durumlarla başlangıçta noktaların 0,5'ten fazlasının 0 değerde olduğu durumları birbirinden ayırabilmek olarak tanımlanmıştı. Bu ayırt etme işlemi başlangıç durumundan bütün noktalarında 0 değeri olan ya da bütün noktalarında "1" değeri olan bir terminal çekiciye akışla gerçekleştiriliyordu. Her kuşakta bir hücresel otomatonlar popülasyonu her bir otomasyon işleminin uyum başarısı açısından değerlendiriliyor ve bir sonraki kuşağı tohumlayacak mutantlarıyla en iyileri bir arada tutuluyordu.

Packard bu hesap işlemini gerçekleştirme çabasının Boole kurallarının geçerli olduğu uzayda kaotik dinamiklerin bulunduğu sınırdaki kurallara doğru bir uyarlanımsal yürüyüşü başlattığını saptamıştı. Araştırmacı bunun karmaşık hesap işlemlerini gerçekleştirmek üzere adapte olmuş paralel–işlemli karmaşık sistemlerin çok genel bir özelliği olabileceğini bildiriyor.

Crutchfield ve Young (1990) ise *sembolik dinamikler* üzerinde çalışıyorlar. Bu analizlerde sürekli bir dinamik sistemin davranışını, sistemin hal uzayını gelişigüzel bölgelere parçalayarak ayırt etmek amaçlanıyor. Örneğin, hal uzayı 1 ve 0 olarak etiketlendirilen iki bölgeye ayrılırsa, sürekli dinamik sistemin herhangi bir sürekli yörüngesi, zaman içinde 1 ve 0 bölgelerinden geçişini yansıtan bir 1 ve 0 sembol dizisiyle sonuçlanıyor. İki bölgenin dikkatle seçilmesi durumunda, 1 ve 0 değeri dizilerinin altta yatan sürekli dinamik sistem konusunda maksimum bilgi taşıdığı düşünülüyor. İşte bunun ardından hoş bir durumla karşılaşıyoruz. Sürekli dinamikler 1 ve 0 değerlerinden oluşan bir sembol dizisi ile nitelendirildiği için, sürekli sistem bir tür ikili Boole ağıyla modellenebiliyor. Crutchfield ve Young bu işlemin sürekli süreç için optimal (minimal) ikili bir model tanımlamaya olanak verdiğini ileri sürüyorlar. Dahası, burada da Boole ağlarını analiz ederken gördüğümüz aynı üçlü –katı, sıvı, gaz– davranış kategorileriyle karşı karşıya olduğumuzu belirtiyorlar. Yine en karmaşık ve ilginç dinamikler sıvı arayüze denk düşüyor. Kısacası, ikili sistemlerde ve diğer sonlu hal sistemlerinde karşılaştığımız bu davranış sınıfını sürekli dinamik sistemlere genelleştirmek mümkün olabilir. Bütün bu durumlarda en karmaşık hesap işlemleri sıvı bölgede gerçekleşiyor olabilir.

Bunlar çekici fikirler. Düzenli dinamikler donmuş bir fazın perkolasyonuyla oluşan yalıtılmış adalar sayesinde mümkün oluyor. Oysa kaotik fazda donmuş kümelerin perkolasyonu yok. Düzenli donmuş fazın derinlerindeki işlevsel açıdan yalıtılmış her bir ada kendi hesap işlemlerini gerçekleştirebiliyor ama diğer adalarla iletişim kuramıyor. Öte yandan kaotik fazda, hafif de olsa herhangi bir tedirgenme üstel dağılım gösterecek hasara yol açtığı için, göründüğü kadarıyla düzenli hesap işlemleri mümkün değil. Sınırda, normalde yalıtılmış olan adalar birbirleriyle belli belirsiz temaslar kurabilirler. Görüldüğü gibi, paralel–işlemli ağlarda karmaşık davranışlara götüren uyarlanım gerçekleşebilmesi için ağların kaotik davranışın sınırına yakın olması gerektiği açıkça ortada.

Ağlar Nasıl Oyun Oynuyor

Şimdi de doğal seçilimin karmaşık hesap işlemlerini gerçekleştirebilmek için kaosun eşiğindeki sistemleri özellikle arayıp aramadığını ve bulup bulamadığını daha iyi nasıl anlarız sorusunu ele alacağım. Bu sorunun dört ayrı boyutu var:

1. Paralel–işlemli optimal bir ağın bazı görev ya da hesap işlemlerini gerçekleştirme becerisi *görev tarafından yönetiliyor*. Görev çok basitse, basit bir sistem yeterli olacaktır. Görev daha karmaşıksa daha karmaşık bir ağ gereklidir. Görüldüğü gibi, farklı karmaşıklık düzeylerinde görevler yaratmalıyız ki paralel–işlemli ağlardan bunları gerçekleştirmelerini talep edebilelim.

2. Her görev için gerekli ağ niteliklerini, özellikle de düzen–kaos ekseninde ağın bu görevi gerçekleştirebilmesini sağlayacak optimum pozisyonu tanımlamamız gerekiyor. Bu durumda basit görevleri hem düzenli rejimin derinlerinde yer alan ağlar, hem kaotik rejimin derinlerinde yer alan ağlar, hem de kaosun eşiğine yaklaşmış ağlar gerçekleştirebilecektir. Öte yandan, karmaşık görevler söz konusu olduğunda, karmaşık rejimin hem katı ağ rejimlerine hem de gaz ağ rejimlerine açıkça üstün olması mümkün. Görevlerin çoğu açısından sıvı bölgeye yakın ağlar daha başarılıysa, genelde bu ağların en yararlı sınıfı oluşturduğunu söylememiz pek âlâ mümkün.
3. Doğal seçilimin belli bir görevi en iyi gerçekleştirebilecek ağları seçmesinin ve desteklemesinin mümkün olup olmadığını değerlendirmemiz gerekiyor. Eğer bu genelde doğruysa, seçilimin biyolojik dünyada bu gibi sistemlerin var olmasını sağladığını da pek âlâ kabul edebiliriz.
4. Bu durumda, organizmaları bu gibi optimal paralel–işlemli ağ sınıfıyla ayırt etmenin mümkün olup olmadığını değerlendirmemiz gerekiyor.

Bu sorulara tutarlı bir yaklaşımda, ağlara bir dizi ayarlanabilecek karmaşık görevin verildiği oyun teorisinden yararlanılıyor. Maynard Smith ve Price (1973) ve Maynard Smith (1974, 1982) tarafından evrim teorisine dahil edilen oyun teorisinin birlikte evrime nasıl uygulandığı bir sonraki bölümün ana konusunu oluşturuyor. Burada bu konuyu kısaca özetleyeceğim. Oyun teorisinde her oyuncunun atabileceği bir takım adımlar var. Oyun iki oyuncu tarafından oynandığında her bir oyuncunun kazancı kendi adımlarına ve rakibinin adımlarına bağlı. Bu durumda her bir oyuncunun kazancı, oyuncunun kendi adımı ile rakibinin adımının her bir kombinasyonunda elde edilen sonuçları gösteren bir *kazanç matrisi* temelinde hesaplanıyor. Her oyuncu kazancını maksimum düzeye çıkarmayı hedefliyor. Oyuncular bu oyunu tek bir kere oynayabilecekleri gibi, tekrar tekrar da oynayabiliyorlar. Önemli olan asıl nokta, genellikle kazanç matrisinin de uyarlanımsal evrim konusunu işlerken karşılaştığımız sahalara sahasına benzer bir kazanç sahası olması. Oyun teorisinde uyumluluk sahasının bir benzerinin oluşması için her oyuncunun adımları arasındaki *mesafenin* göz önünde bulundurulması gerekiyor; bu mesafe kavramı sayesinde bazı adımlar belli bir adımın yakınında gerçekleşirken, diğer bazıları onun uzağında gerçekleşmiş oluyor. Oyuncuların adımları arasında mesafe varsa, oyunculardan birinin adımı *sabit* olduğunda ikinci oyuncu yakın ya da uzak bir adım atarken bir kazanç sahası üzerinde hareket etmiş oluyor. Ayrıca, ilk oyuncu komşu bir adım attığında, ikinci oyuncunun kazanç sahasını belli ölçüde deforme etmiş oluyor. Dolayısıyla, komşu adımlar kavramı sayesinde kazanç matrislerini hem rakibin sabit bir adımı karşısında ne ölçüde çok doruklu ve engebeli olduğuna göre tarif edebiliyoruz, hem de rakibin her komşu adımında sahanın ne kadar deforme olduğuna göre tanımlayabiliyoruz. Böylece her bir oyuncunun karşısındaki görevin zorluk derecesi bu iki özellik temelinde ayarlanmış oluyor.

Bir sonraki aşamada karmaşıklık düzeyi giderek artan oyunlarla Boole ağlarının gideren artan karmaşıklıkta görevler gerçekleştirmeleri isteniyor. Bu görevi meslektaşım Sonke Johnsen ile yeni başlattığımız ve henüz kesin sonuçlarını almadığımız çalışmayla açıklayacağım. Bu çalışmada 20 Boole ağından oluşan ve birbirleriyle tanımlanmış oyunlar oynayan bir popülasyonun uyarlanımsal davranışını analiz ediyoruz. Her bir ağ $N = 20$ ikili değişkenle işe başlıyor. İlk altısı eşleşme noktaları olarak tanımlandı. Ağlar birbirleriyle altışar eşleşme noktalarını eşleştirerek oyun oynuyorlar ve hem kendi altı eşleşme noktalarının o anki 1 ya da 0 aktivite durumlarına göre, hem de rakiplerinin aktivitelerine göre belirlenen bir skor elde ediyorlar. Böylelikle her oyuncunun $2^6 = 64$ adımı var ve her adım tek bir eşleşme noktasının aktivitesi açısından farklılık gösteren diğer altı adımdan birer adım uzaklaşmak anlamına geliyor ve kazanç matrisi 64 x 64. Halen analiz ettiğimiz somut oyun bir uyumsuzluk oyunu (mismatch game). Her oyuncuya aktivitesi rakibinin eşleşme noktalarından *farklılık gösteren* eşleşme noktalarının oranı temelinde bir puan veriliyor. Bu durumda (000000)'a karşı (000111) durumunda her iki oyuncunun kazandığı puan da 3/6 oluyor. Uyumsuzluk oyununda maksimum uyumsuzluk tepeleri bulunan ve uyumsuzluklar azaldıkça kazançların yavaşça azaldığı basit bir kazanç matrisi sahası oluşuyor.

Oyuncu sayısı ikiden fazla olduğunda oyun zorlaşıyor. Oyuncu sayısı iki olduğunda her oyuncu rakibinin tam tersi bir sabit örüntüye yerleşerek kazancını optimize edebiliyor. Oyuncu sayısı çoksa sabit basit bir stratejiyle her oyuncu 0,5 dolaylarında bir puan elde edebiliyor. Daha yüksek kazançlar elde etmek için her ağın eşleştiği noktada diğer ağın o anda ne yaptığını hissetmesi, böylece uyumsuzlukları artırmak için her birinin davranışını değiştirebilmesi gerekiyor. Hissetmeyi mümkün kılabilmek için, her bir eşleşme noktasının bir "göz" olmasını sağlıyoruz; bu "göz" rakibinin kendisine denk düşen eşleşme noktasından gelen bir girdiyle o noktadaki rakip aktivitenin halen ne olduğunu görüyor. Rakibini hissedebilmek ve ona tepki verebilmek için her oyuncunun her rakibiyle birden çok oyun oynaması gerekiyor. Tasarladığımız simülasyonlarda rakipler birbirleriyle sırayla on kez oynuyorlar. Bu onar oyunlar arasında her bir ağ bir sonraki yanıtı üzerinde "düşünmek" için on hal geçişi yaşıyor. Her ağ popülasyondaki diğer bütün ağlarla oynamak zorunda. Diğer bütün ağlarla oynarken elde ettiği puanların ortalamasını temsil eden skor o ağın uyum başarısı oluyor.

Oyun oynayan Boole ağlarında uyarlanımsal davranış konusunu incelemek için, standart popülasyon genetiği paradigmasını temel alıyoruz. Yavru sahibi olma şansının uyum başarısıyla orantılı olduğu şeklindeki bir yanlılığı temel alan bir örneklemeyle, her kuşakta yeni bir kuşak yaratılıyor. Yeni ağ kuşakları yaratıldıktan sonra, her bir ağda farklı olasılıklarda olmak üzere farklı mutasyon sınıfları oluşuyor. Sıklık sırasıyla şu gibi mutasyonlar olabiliyor: belli bir noktayı yöneten Boole fonksiyonunun tek tek bitler temelinde değiştirilmesi yoluyla ağın mantığının değiştirilmesi; ikili öğelerden birinde ağdaki bir başka

öğeye giden çıktının ya da o öğeden gelen girdinin değiştirilmesi yoluyla sistemin bağlantı şemasının değiştirilmesi; ağda bir ikili öğenin bütünüyle silinmesi ya da ağa yeni bir ikili öğe eklenmesi. Böyle genel bir esneklik, ağların *P*, *K* ve *N* değerlerini değiştirmelerine olanak veriyor. Ayrıca, çekim havzalarında ve çekicilerde incelikle biçimlendirilmesi de mümkün oluyor.

Elde ettiğimiz ilk sonuçlar ağların kaosun eşiğine yakın düzenli rejime doğru bir uyarlanımla uyumsuzluk oyununda başarılı olabileceklerini ve nitekim başarılı olduklarını gösteriyor. Bu çözümün hangi sıklıkta gerçekleştiği henüz açıklığa kavuşmadı. Derin donmuş rejimden ($K = 1$) başlayan sistemlerle, kaotik rejimin derinlerindeki ($K = 7$) sistemlerle ve K değeri sınır bölgesinden kaotik rejime doğru geçmekte olan ($K = 1, 2, 3, 4, 5, 7$) sistemlerle çalıştık. *K*, *P* ve *N* değerlerindeki ve aşağıda tanımlayacağımız bir yakınsama ölçütü temelinde hal uzayındaki tipik değişiklikleri analiz ettik.

Güvenilir sayılabilecek birkaç sonuç var. ağların ortalama skorları şansa bağlı olmanın çok üzerinde artıyor, sınır bölgesine doğru K değeri değişiyor, sınır bölgesine doğru P değeri değişiyor ve N artıyor.

İlk gözlem önemli. Boole ağları uyumsuzluk oyununda uyarlanım yapabiliyorlar ve oyunu kısmen çözebiliyorlar. Ortalama skor şansa bağlı artışın çok üzerinde artarak, genellikle 0,5'ten 0,6 ve 0,7 dolaylarına yükseliyor. Bu da uyarlanım sırasındaki yapı ve mantık değişikliklerinin gelişmeyi desteklediğine işaret ediyor.

Donmuş rejimin derinlerindeki ($K = 1$) sistemlerde genellikle öğe başına düşen ortalama girdi sayısı *artarak* $K = 2$ ve $K = 3$ arasındaki değerlere çıkıyor. Kaotik rejimin derinlerindeki ($K = 7$) sistemlerde, genellikle öğe başına düşen ortalama girdi sayısı azalarak en fazla $K = 4$ oluyor.

Simülasyonlar kaotik rejimde başlatılan ağlarda *P*'nin sınır değerlere doğru arttığını gösteriyor. Aynı şekilde, $K = 1$ ile başlayan ağlarda P sınır bölgesine doğru ilerliyor.

N değerindeki artış ilginç, çünkü küçük ağlardansa daha büyük ve daha karmaşık ağların uyumsuzluk görevini genellikle daha kolay çözdüğünü düşündürüyor.

Bu sonuçlar ağların düzenle kaos arasındaki sınır bölgesine doğru uyarlanım geçirdiğini düşündürüyor, ama bu ölçütler Boole ağlarının katı rejimde mi, sıvı rejimde mi, yoksa gaz rejiminde mi olduğunu yeterince net gösteremiyor. Daha gelişmiş iki ölçüt var; bunlar hal uzayında yakınsama ortalamasıyla ve oyun oynarken hal geçişi davranışının karmaşıklığıyla ilişkili ölçütler. Bunlardan yalnızca aşağıda açıklayacağımız birincisi kullanılmaya başladı. Crutchfield'ın diziyi oluşturabilecek en basit sonlu otomasyon çerçevesinde 1 ve 0 sembollerinin akış karmaşıklığı ölçütünü temel alan ikincisi de yararlı olabilir.

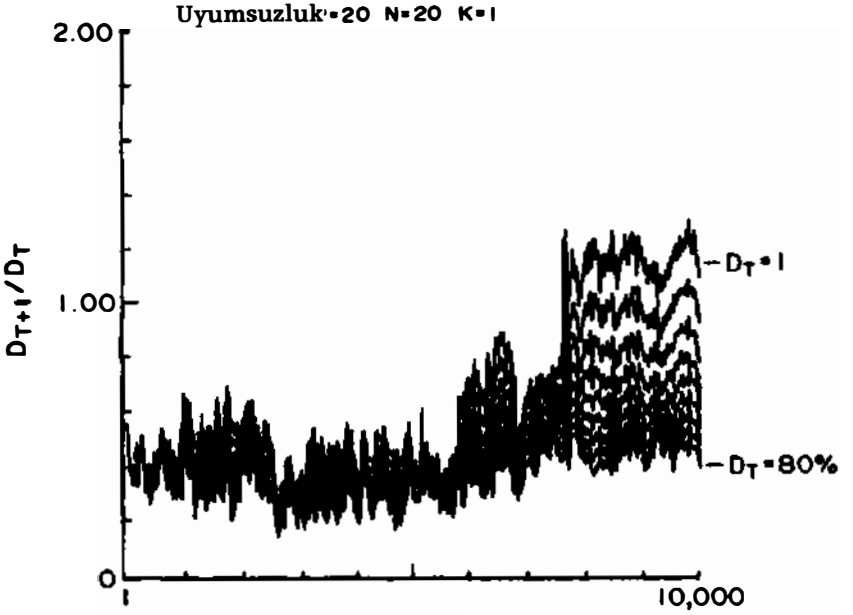
Kaotik rejimde komşu haller birbirlerinden ıraksar. Düzenli rejimde ise komşu haller yakınsar. Bu da Boole ağındaki hal uzayında, başlangıçta hal çiftleri arasındaki mesafenin fonksiyonu olarak yakınsama ortalamasını ölçmemiz

gerektiğini düşündürüyordu. Bu ölçüt Derrida'nın daha önce tanımladığımız tavlamalı yaklaştırım modelindeki tekrarlamalı eşlemelere denk düşüyordu. Yakınsama ölçümünde nokta değerlerinin yüzde 10'unda, yüzde 20'sinde, vb tek bir noktada farklılık gösteren hal çiftlerini temel aldık. Her çift için çiftler arasındaki normalleştirilmiş Hamming mesafesi (D_T) hesaplandı, Boole ağı tarafından üretilen çift için her halin bir sonraki hali belirlendi ve bir sonraki haller arasındaki normalleştirilmiş Hamming mesafesi (D_{T+1}) hesaplandı. İlk iki hal ıraksayan yörüngelerde hareket ediyorlarsa, $D_{T+1} > D_T$ idi. Yörüngeler arasında yakınsama varsa, $D_{T+1} < D_T$ idi. Güvenilir istatistik sonuçlar elde etmek için, her başlangıç mesafesi için rastgele seçilmiş 100 hal çifti örneklendi. D_{T+1}'in D_T'nin fonksiyonu olarak işaretlendiği tekrarlama eşlemesinin Derrida'nın tavlamalı modelindekiyle (Şekil 5.8) esas olarak aynı olduğu görüldü. $K = 3$ bağlantılı ağlardaki tekrarlama eğrisinde eğimin küçük D_T değerlerinde 45 derecenin üzerinde olduğu görüldü; bu da $D_{T+1} > D_T$ olduğunu ve komşu hallerin ıraksadığını gösteriyor. Bu da sistemin kaotik olduğu anlamına geliyor. Buna karşılık, $K = 2$ bağlantılı ağlardaki tekrarlama ilişkisi 45 derece çizgisinin altında; bu da başlangıç mesafelerindeki bütün hallerin yakınsayan yörüngeler üzerinde olduğunu gösteriyor. Bu da sistemin düzenli olduğu anlamına geliyor.

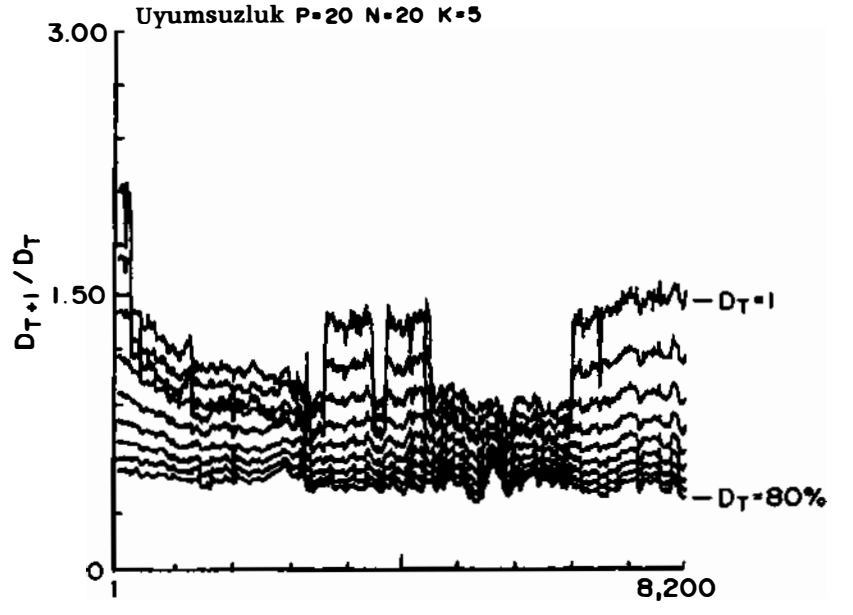
Boole ağlarında uyarlanım yörüngelere kaosun eşiğinde düzenli rejim doğrultusunda yeniden şekil vermeyle bağlantılıysa, başlangıçta kaotik olan ağların tekrarlama eğrilerinde değişiklik yapmalarını ve 45 derecedeki çizginin *üzerinden altına* doğru indirmelerini görmeyi bekleriz. Tekrarlama ilişkisindeki değişikliklerin görünür kılınması biraz farklı bir grafik işlemini gerektiriyor ve uyarlanımsal sürecin her bir noktasında başlangıçtaki normalleştirilmiş Hamming mesafelerinin (1, yüzde 10, yüzde 20, ... yüzde 80) her birinin D_{T+1}/D_T oranları grafiğe işleniyor. Bu oran 1,0'ın üzerindeyse, hallerin birbirinden uzaklaşan yörüngelerde olduğu sonucuna varılıyor; oran 1,0'in altındaysa, bu hal yörüngelerinin yakınsadığını gösteriyor.

Şekil 5.15'te uyumsuzluk oyununa düzenli ya da kaotik rejimden başlayan ağ popülasyonlarıyla elde edilmiş sonuçlar görülüyor. Şekillerdeki eğrilerin her biri özgün bir D_T değerine denk düşüyor. Sıfırıncı kuşakta en üstteki eğri minimal mesafeyi ya da tek komşu mesafesini temsil ediyor. Alttaki eğriler D_T = yüzde 10, 20.... 80'e denk düşüyor. Sonuçlar ağların uyarlanım sürecini kaosun eşiğine yakın bölgede yaşadıklarını düşündürüyor.

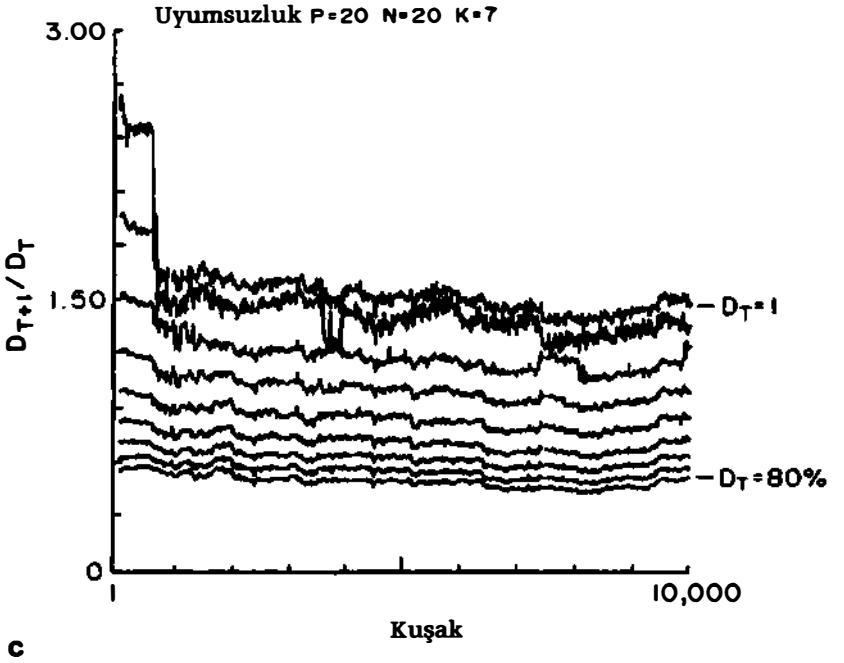
Bunlar ön sonuçlar. Bunların hem uyumsuzluk oyununu oynayan Boole ağlarına ilişkin hem de daha zor ya da daha kolay bir dizi başka oyunu oynayan Boole ağlarına ilişkin daha fazla veriyle genişletilmesi gerekiyor. İlk sonuçlar uyarlanımın kaosun eşiğini aradığı hipotezini destekliyor. Araştırmanın hangi yolda ilerlemesi gerektiği açık; nitekim artık bu sonuçları destekleyen yeni kanıtlar da var (Kauffman 1993).


Uyumsuzluk P=20 N=20 K=1
2.00
1.00
0
D_{T+1}/D_T
D_T=1
D_T=80%
1
10,000
Kuşak

a


Uyumsuzluk P=20 N=20 K=5
3.00
1.50
0
D_{T+1}/D_T
D_T=1
D_T=80%
1
8,200
Kuşak

b



Şekil **5.15** *Yirmi Boole ağının birbirleriyle uyumsuzluk oyunu oynadığı evrim deneylerinin sonuçları. Bütün ağlar oyuna N = 20 sayıda ikili değişkenle başlıyor. Başlangıçta farklı popülasyonlarda değişken başına düşen girdi sayısı da farklı: (a) K = 1; (b) K = 5; (c) K = 7. K = 1 ağlar başlangıçta düzenli rejimin derinlerindeler, K = 2 bağlantılı ağlar düzenle kaos arasındaki sınıra yakınlar, K ≥ 3 bağlantılı ağlar ise oyuna kaotik rejimde başlıyorlar. Şekillerde başlangıçtaki farklı D_T mesafeleri için hal uzayında kuşaklar boyunca kaydedilen D_{T+1}/D_T değerleriyle yakınsama ya da ıraksama dereceleri gösteriliyor. Her şekilde en üstteki eğri sıfırıncı kuşakta D_T = 1 noktadaki farklılığa denk düşüyor; üstten ikinci eğri sıfırıncı kuşakta D_T = yüzde 10 noktadaki farklılığa denk düşüyor; üçüncü eğri D_T = yüzde 20'ye denk düşüyor, vb. D_{T+1}/D_T = 1 değeri ıraksama ile yakınsama arasındaki sınırı temsil ediyor. Bekleneceği gibi, başlangıçta birbirlerinden uzak olan hallerde (D_T > yüzde 50), düzenli ya da kaotik bütün ağların yakınsama sürecinde olduğunu görüyoruz. Buna karşılık başlangıçta birbirlerine yakın olan hallerin (üstteki iki eğri) ıraksama ya da yakınsama gösterebileceği ortaya çıkıyor. Uyarlanım süreci içinde başlangıçta kaotik olan sistemler giderek düzenli sistemlere dönüşüyor. Derin biçimde düzenli (K = 1) ve derin biçimde kaotik (K = 5, K = 7) sistemlerin düzenle kaos arasındaki sınıra yaklaştıkları izlenimini ediniyoruz.*

Katı, Sıvı ve Gaz: Evrilebilirlik Açısından Saha Yapısının Önemi

Eğer paralel–işlemli ağların kaosun eşiğine yaklaştıkça en karmaşık hesap işlemlerini gerçekleştirebildiklerini varsaymak için yeterli dayanağımız olduğunu düşünüyorsak, bu gibi sistemlerin uyumluluk sahalarının evrilebilme kapasitesini optimum düzeye çıkarabildiklerini düşünmek için de nedenler ortaya çıkmaya başladı. İkinci ve üçüncü bölümlerdeki analizler uyarlanım sürecindeki sistemin modüler olup olmamasının uyumluluk sahalarının yapısı açısından belirleyici önem taşıdığını gösteriyor. Örneğin, $K = 0$ için NK saha modelinde her bir noktanın uyum başarısına katkısı diğer bütün noktaların katkılarından bağımsız. Yani, uyum başarısına katkılar bağımsız modüller tarafından yapılıyor. Bu nedenle de uyumluluk sahası çok düz oluyor ve çoğu zaman tek bir tepe içeriyor. Paralel–işlemli Boole ağlarında modüler yapı birbirinden çok farklı iki yoldan ortaya çıkıyor. İlk olarak ağın yapısı yapısal açıdan bağımsız modüllerden oluşuyor olabilir. $K = 1$ bağlantılı Boole ağları bu tür bir yapıya örnek oluşturuyor. Bu ağların yapısında yalıtılmış geri bildirim döngüleri var ve aşağı doğru bir dizi öğe bu döngüsel yapı tarafından kontrol altında tutuluyor. Her bir döngü ve kuyrukları yapısal açıdan diğer bütün döngülerden bağımsız. Bir döngüde değişikliğe neden olan mutasyonların diğer döngülerin davranışları üzerinde hiçbir etkisi yok. Uyarlanım görece düz uyumluluk sahaları üzerinde gerçekleşiyor.

Modüler yapı elde etmenin ikinci yolu bundan çok farklı. Bu yol donmuş bir bileşenin perkolasyonu sonucunda geriye birbirlerini etkileyemeyen, işlevsel açıdan yalıtılmış adalar kalmasına dayanıyor. Bu da düzenli katı rejimdeki Boole ağlarının doğaları gereği *işlevsel açıdan modüler* olmaları sonucunu doğuruyor. Herhangi bir adadaki davranış basit ya da kaotik olabiliyor, ama bu gibi sistemlerin uyarlanımı görece düz uyumluluk sahalarında gerçekleşiyor. Bir adadaki davranışı yararlı doğrultularda değiştiren mutasyonlar, diğer adaların davranışını etkilemeksizin birikebiliyor.

Buna karşılık kaotik rejimde sahalar çok engebeli. Bu engebelilik kaotik rejimdeki ağlarda hasarın geniş bir alana yayılmasının doğrudan bir sonucu. Hemen her mutasyon saha yapısında çarpıcı değişikliklere neden oluyor. Ama ağlar düzenli rejimden kaotik rejime geçerken saha yapısındaki değişiklik dikkatleri yine sınırdaki rejim üzerinde topluyor ve burada tek tek mutasyonların dinamik davranışta küçüklü büyüklü çok farklı değişikliklere yol açtığı gözlemleniyor. Bu dağılım faz geçişindeki ağlarda, herhangi bir öğenin aktivitesindeki geçici bir değişiklik ardından hasarın kuvvet yasasına uygun bir dağılım göstermesine benziyor. Üçüncü bölümde hiyerarşik K değerleri bulunan NK sahası modellerine ilişkin tartışmamızı hatırlayın. Birçok noktanın uyum başarısına katkısını etkileyen noktalardaki değişiklikler, çok engebeli sahalarda uyarlanıma yol açıyordu. Az sayıda nokta üzerinde epistatik etki yapan nokta-

lardaki değişiklikler ise düz sahalarda uyarlanıma yol açıyordu. Hatırlarsanız bu hiyerarşi uyarlanım sürecindeki sistemde derin bir tampon etkisi yapıyordu. Sahadaki deformasyon çarpıcı boyutlardaysa, başka birçok noktayı etkileyen büyük ölçüde sabitlenmiş noktalar değişme eğilimi gösteriyordu. Sahadaki deformasyon hafifse, tercihen hafif ölçüde sabitlenmiş noktalar değişiyordu. Ama bu özellikler aynen kaosun eşiğine yakın Boole ağları açısından da geçerli. Birçok mutasyon ufak davranış değişikliklerine yol açarken, az sayıda mutasyon muazzam değişiklikler doğuruyor. Şimdiye kadar sabit uyumluluk sahalarında uyarlanıma odaklanıyorduk, ama bir sonraki bölümde sabit sahaların hayal ürünü olduğunu göreceğiz. Gerçek sahaların birlikte evrimin etkileriyle ve abiyotik dünyadaki değişikliklerle şekil değiştirdiğini biliyoruz. Bu gerçek temel alındığında, düzenli rejimde ama kaosun eşiğine yakın konumlanmış Boole ağlarının hem en karmaşık görevleri gerçekleştirme kapasitesi olabileceğini hem de değişen bir dünyaya en uygun bir evrilme kapasitesine sahip olabileceklerini pekâlâ ileri sürebiliriz.

Karmaşık görevler yapan paralel–işlemli ağlar kaosun eşiğinde asılı kalmış ağlar mı? Bu sorunun yanıtı bilinmiyor. Bununla birlikte, genom düzenleyici sistemlerde düzenli davranışın belirmesinin tartışıldığı on ikinci bölümün özetini kabaca gözden geçirdiğimizde, genelde genom sistemlerinin kaosun eşiğine yakın bir konumda asılı kalmış katı fazdaki sistemler alabileceğini göreceğiz. Eğer doğruysa bu çok önemli. Birincisi, bu bize genom düzenleyici sistemlerin bir tür istatistiksel mekaniğini sunuyor; böylece bu gibi sistemlerin yapısına, örgütlenmesine, davranışına ve evrilme kapasitesine ilişkin bir teori elde etmiş oluyoruz. Kaldı ki, *eğer* 600 milyon yıl önce birbirlerinden ayrılmış bitkilerin ve hayvanların genom sistemlerinin hepsi hâlâ kaosun eşiğine yakın asılı kalmış bir konumdaysa, böyle bir asılı kalma durumunu seçilimin başardığı sonucuna varmamız neredeyse kaçınılmaz. Ve bu doğruysa, elimizde, neredeyse erimiş donmuş bileşenleri olan paralel sistemlerin inşa koşullarının karmaşık sistemlerin adapte olmalarına izin verdiğini gösteren çarpıcı kanıtlar var demektir. Böyle özellikler de karmaşık uyarlanımsal sistemlere ait neredeyse evrensel niteliklerden biri olabilir.

Bu Sonuçların Nöral Ağ Modelleri Açısından Önemi

Düzensiz Boole ağlarının davranışına ilişkin bu tartışma sonuçlarımız nöral ağlar açısından büyük önem taşıyabilir: Nöral ağlardaki çekicilerin, düzen sağlayıcı başka bir ilke olmadıkça kaotik olması kaçınılmaz. Bu ilke öğrenme olabilir.

McCulloch ve Pitts'in (1943) gerçek nöronların açık–kapalı komutuyla denetim altında tutulduğu bir idealleştirme olarak "formel nöron" kavramını önermelerinden bu yana, nöral ağların ikili anahtarlama öğelerinden oluşan karmaşık ağlar şeklinde modellenebileceği fikri genel kabul görüyor. Nöron-

lar diğer nöronlardan uyarıcı ya da ketleyici girdiler alıyorlar. McCulloch ve Pitts bu mekanizmanın *eşik değer fonksiyonları* adı verilen özel bir Boole fonksiyonu alt sınıfı yardımıyla temsil edilebileceğini fark etmişlerdi. Çok sayıda uyarıcı ve ketleyici girdiler alan bir formel nöronda, herhangi bir andaki aktif uyarıcı girdilerinin toplam uyarıcı aktivitesinden aktif ketleyici girdilerinin toplam ketleyici aktivitesini çıkardığımız zaman elimizde kalan rakam belli bir eşik değerin üzerindeyse, o nöronda ateşleme gerçekleşecektir. Boole "Ya da" fonksiyonu işte böyle bir eşik değer fonksiyonu. Her iki girdiyle ilişkili sinaptik ağırlık 1,0 ise ve öğenin eşik değeri 0,5 ise, bir önceki anda girdilerden biri ya da ikisi birden aktifse ateşleme olacaktır. Öğenin eşik değeri 1,5 ise, öğenin aktifleşmesi için her iki girdinin de aktif olması, yani yapılan işlemin "Ve" olması gerekir.

Güncel nöral ağ modellerinde girdi aktivitesine yanıt olarak nöronun tek bir ya hep ya hiç çıktısıyla yanıt vermesi yerine sigmoid bir çıktı yanıtına başvuruluyor (Hinton, Sejnowski ve Ackley 1984; Hinton ve Sejnowski 1986; Hopfield ve Tank 1986a, 1986b; Grossberg 1987) ve çoğu zaman bu türden paralel–işlemli ağların çekicilerinde örüntü tanıma kapasitelerini ve çağrışımlı bellekleri temel alan modellere başvurulması tercih ediliyor (Hopfield 1982a, 1982b; Toulouse, Dehaene ve Changeux 1986). Örneğin, çekiciler nöral ağda saklanan bellekler olarak düşünülebileceği gibi kavramlar olarak da düşünülebiliyor. O halde bu gibi ağlar, içerikleri kendiliğinden adreslenebilir yapılar. Bu ifade, belli bir belleğin ya da kavramın çekim havzasında serbest bırakılırsa, ağ dinamikleri gereği sistemin o çekiciye doğru akacağı anlamına geliyor. Bu durumda, henüz sistemi çekiciye yönlendirmese bile doğru çekim havzasına yönlendiren kısmen doğru bilgi, uygun belleği ya da kavramı geri çağırabilecektir. Dikkat ederseniz çekicileri olan bir sistem doğal yapısı gereği *sınıflandırma* ve *genelleştirme* yapıyor. Başlangıçta aynı havzada bulunan bütün haller yakınsamayla aynı çekiciye doğru akıyor, yani birbirinin aynı olarak sınıflandırılmış oluyor. Ancak bu sınıflandırmayı "doğal" saymak için, *benzer* şeylerin genellikle aynı olarak sınıflandırıldığını varsaymak gerekir. Oysa bu, çekicisi olan sistemlerin kaçınılmaz bir niteliğini *oluşturmuyor*. Kaotik Boole ağlarında ya da nöral ağlarda başlangıçta birbirlerine komşu olan haller, genellikle bütünüyle farklı çekicilere doğru akar. Bu türden ağların benzer halleri benzer olarak sınıflandıran doğal sezgileri yok. Dolayısıyla benzer şeyleri aynı çekiciye doğru akış yoluyla birlikte sınıflandırma kapasitesi, sınıflandırıcı dinamik sistemin içinde bulunduğu hal uzayının hayli düzenli olmasını gerektiriyor. Komşu hallerin genellikle aynı çekiciye akması gerekiyor. Kısacası, mantıklı sınıflandırma yapabilmesi için ağın dinamik davranışının kaotik olmaması gerekiyor. Bu gereksinim de nöral ağlarda doğal sınıflandırmanın gerçekleşebilmesi için bu ağların ya düzenli dinamiklerin katı fazında ya da kaosun eşiğinde olması gerektiğini düşündürüyor. Peki bunu bekleyebilir miyiz? Yanıt evetse bu beklentiyi nasıl temellendirebiliriz?

Düzensiz Boole ağları konusunda bildirdiğimiz sonuçların karşımıza çıkardığı ana sorun şu: Öğe başına çok sayıda girdisi olan ağların ve rastgele seçilmiş Boole fonksiyonlarının çekicileri esas olarak kaotik çekiciler. Bu durumda, girdilerinin çoğunda rastgele seçilmiş *eşik değer fonksiyonları* olan ağlarda aynı kaotik davranışla karşılaşıp karşılaşmayacağımızı sormak gerekiyor. Bu sorunun yanıtı "evet." Her iki öğenin de birbirine eşit çok sayıda uyarıcı ve ketleyici girdisi olan ikili ağları düşünün ve her bir öğenin eşik değerinin 0,0 olduğunu varsayın. Sayısal simülasyonlar, modeldeki nöron sayısı arttıkça çekicilerin uzunluklarında üstel bir artış olacağını gösteriyor (Kauffman 1984a; Kurten 1988a, 1988b). İster perkolasyon sürecindeki zorlayıcı yapılar teorisini temel alalım ister homojenlik kümeleri teorisini, bu beklenen bir durum. Eşik değer 0,0 dolaylarında olduğunda, buna denk düşen eşik değer Boole fonksiyonlarının 2^K girdi örüntülerinde neredeyse eşit sayıda 0 ve 1 çıktı bulunduğunu ve K değerinin büyük olduğunu görüyoruz. Dolayısıyla, donmuş bir bileşende perkolasyon olmayacaktır. Tersinden bakarsak, eşik değer 0,0'dan çok daha yüksek ya da düşükse, bütün girdi hallerinde nöronun çıktısında 0 ya da 1doğrultusunda şiddetli bir yanlılık gözlemleriz ve içsel homojenlik kümelerinde perkolasyonun başlamasını ve donmuş bir bileşen yaratmasını bekleyebiliriz. Derrida (1987c) ve Weisbuch'un (1989a) elde ettikleri sonuçlara göre, ikili nöronların her birine gelen K girdilerinin N sayıdaki nöronlar arasından rastgele seçildiği ağlarda böyle donmuş bir bileşenin perkolasyonu için, her nörona gelen K sayıda girdinin her birine ait sinaptik ağırlıkların rastgele +1 ya da −1 olarak seçildiği koşullarda, eşiğin $\sqrt{K}$ ln K değerinden daha büyük olması gerekiyor. Girdi nöronlarının sayısı yüksekse, bu kritik eşik değer K'nin makul ölçüde küçük bir oranına denk geliyor. Dolayısıyla, nöral ağ modellerinde öğelerin eşik değerlerinin değişmesi durumunda kaotik çekicileri olan paralel–işlemli bir sistemin düzenli çekicileri olan bir sisteme dönüşebileceği sonucuna varabiliyoruz.

Nöral ağ modellerinde öğrenme, bir girdi nöronunun postsinaptik nöronu etkileme derecesini belirleyen sinaptik ağırlıkların ayarlanması yoluyla gerçekleşiyor (Rummelhart ve McClelland 1986). Konu yararlı çekicilerin oluşması açısından ele alındığı sürece, öğrenme *sinaptik ağırlık uzayında iyi çekiciler arayan bir yürüyüş*. Böyle bir yürüyüş kaotik çekiciler açısından son derece zor olabilir. Bu kaosun bazı genel mekanizmalar tarafından yatıştırılması ve düzene doğru yönlendirilmesi gerekiyor.

Kaotik çekicilerin düzenli çekicilere dönüştürülmesini sağlayan temel mekanizma öğrenmenin kendisi olabilir. "Hebb sinapsı" varsayımına göre, sinaps öncesi (presinaptik) ve sonrası (postsinaptik) nöronların ateşlenme zamanları birbiriyle yakından bağıntılıysa aralarındaki sinaptik ağırlık artıyor. Bu sinaptik ağırlık değişikliği *presinaptik nöronun postsinaptik nöronu ateşleme olasılığını artırıyor*. Böylece P değeri P_c doğrultusunda artacak ve bu da *homojenlik kümelerinde perkolasyon* olasılığını artıracaktır. Nitekim, Kurten (1988a,

1988b) gerek bu öğrenme kuralı gerekse benzeri birçok başka kural açısından sinaptik ağırlıktaki bu değişikliklerin ağlardaki kaotik çekicileri düzenli çekicilere dönüştürdüğünü gösterdi. Nöron başına üç girdi alan model nöral ağları analiz eden araştırmacı, sinaptik ağırlıkların bu ağların kendiliğinden ateşleme örüntülerine göre ayarlanmasına izin verdi. Sonuçların Weisbuch'un (1989a) sonuçlarıyla yakından ilişkili olduğu açık, çünkü sinaptik ağırlıklarda sabit bir eşik değere göre değişiklik yapma yaklaşımıyla, ağırlıkları sabit tutarak eşik değeri değiştirme yaklaşımı birbiriyle yakından ilişkili. Her iki durumda da kaotik rejimden düzenli rejime geçiliyor. Nitekim Hebb sinapsı tasarımlarının çoğunda karşılaşılan bir güçlük, sistemin kendisini katı rejimin derinliklerinde bir Hebb çukuru kazarak oraya hapsetme eğilimi göstermesi. Çekiciler sistemin çok derinlerine gömülme eğilimi gösteriyorlar. Bu yuvalanma sistemin kolayca optimal düzeyin altındaki yanıtlara takılıp kalmasına ve esnek öğrenmenin ketlenmesine yol açabilir. Bu durumda, Hebb çukurlarını baskılamak için Hebb karşıtı kurallarla Hebb kuralları arasında bağ kuran değiştirilmiş öğrenme kuralları yardımıyla, kaosun eşiğine yakın koşullarda karmaşık öğrenmenin daha kolay gerçekleşmesi mümkün mü sorusunu yanıtlamak gerekiyor.

Ağlara ve sahalara ilişkin genel analizimizin önemli bir başka sonucu daha var. Nöral ağ modellerinde bu ağların çekicileri iç bellekler ya da kategoriler olarak kullanılıyor. Nöral ağlar bağlamında bunun anlamı, ağda istenen çekicilerin gelişmesini sağlamayı hedefleyen öğrenme işlemlerinin araştırılması. Öte yandan çekicileri ağdaki sinaptik ağırlıklar belirliyor. Problemin gelip dayandığı yer, başlangıçta belli çekicileri olan bir nöral ağı istenen çekicileri olan bir ağa dönüştürmek için sinaptik ağırlıkları ayarlamaya, böylece sinaptik ağırlık uzayında ilerlemeye olanak verecek işlemler var mı yok mu sorusu. Arzu edilen nokta çekicilere doğru akan potansiyel bir yüzey yapısını güvence altına almak için ağırlıkların önceden hesaplanabildiği Hopfield modeli (1982a, 1982b) dışında, öğrenmeye sinaptik ağırlıkların şöyle ya da böyle güncelleştirilmesi sayesinde çekicilerin arzu edilenlere en yakın biçime getirilmesi süreci olarak yaklaşılıyor. Geri yayılım yöntemi mevcut çıktıyla istenen çıktı arasındaki farkı geriye dönük hesaplayarak ağın farklı katmanlarındaki sinaptik ağırlıkları düzelten bir yaklaşım (Rummelhart ve McClelland 1986) ve ileri bildirimli katmanlar olan ağlarda işe yarıyor, ama nöronların zengin döngüsel örgüler halinde bağlantılandığı ağlarda bunu yapmanın çok daha zor olduğu belirtiliyor (Pineda 1987).

Önceki bölümde, Boole ağlarındaki hal döngüsü çekicilerini bağlantıları ve/veya Boole fonksiyonlarını değiştirerek biçimlendirme çabalarımızda elde ettiğimiz sonuçları hatırlayın. Sahalar çok engebeli. Gelişigüzel bir ağdan başlayıp yine gelişigüzel bir kalıcı aktivite örüntüsü olan bir ağa tırmanmayı başaramamıştık. Yani gelişigüzel bir çekiciye tırmanmamız mümkün olmamıştı. Bir kez daha *NK* engebeli sahalar ailesinde keşfedilen bütün o fenomenler –lokal optimumlara takılıp kalmak, donma, karmaşıklık katastrofu, vb– bir kez daha

karşımıza çıkmıştı. Sinaptik ağırlık uzayında birbiri ardına değişiklikler yaparak tepeye tırmanma yoluyla başlangıçtaki nöral ağların ikili nöronlarının *gelişigüzel çekicilere* akmasını sağlama çabalarının da aynı sorunlarla karşılaşmayacağına inanmak için hiçbir dayanağımız yok.

İkili öğeler yerine kesintisiz sigmoid kinetik yaklaşıma başvurulan nöral ağ modellerinde de, sinaptik ağırlık uzayında buna benzer tuzaklara takılıp kalma sorunlarıyla kaşılaşılabilir. Sinaptik ağırlık uzayında engebeli sahalar beklenen bir durum. Rummelhart (özel iletişim) sürekli nöral ağlarda öğrenmeyle sahanın engebeliliği arasında bağ olan hayli ilginç bir duruma işaret ediyor. Bu gibi ağlarda öğrenme bütün sinaptik ağırlıklar sıfıra yakınken başlıyor. Bu düzey sigmoid yanıt eğrisinin ortalarındaki, üst ve alt asimptota hayli uzak bir ateşleme aktivitesi düzeyine denk düşüyor. Yapı gereği bu orta bölgede sigmoid yanıt fonksiyonu neredeyse doğrusal. Öğrenme başlayınca sinaptik ağırlıklar yavaşça sıfır olmaktan çıkıp değişmeye başlayacak ve yanıt eğrisinin orta noktasından giderek uzaklaşacaktır. Oysa bu doğrusal bölgede arzu edilen çekici ile gerçekleşen çekici arasındaki farkı en düşük düzeye indiren gradyan arayışı yönteminin çözmeye çalıştığı problem, doğrusal bir problem. Sinaptik ağırlık uzayında buna denk düşen sahada, tıpkı $K = 0$ *NK* sahalarında olduğu gibi yalnızca tek bir tepe var ve tepenin yanlarında saha dümdüz uzanıyor. Kısacası, küçük sinaptik ağırlıklarda saha çok düz, dolayısıyla da optimum arayışı kolay. Sinaptik ağırlıklar arttıkça, sistem sigmoid yanıt fonksiyonlarının orta noktalarından asimptotlara yakın doğrusal olmayan bölgelere doğru çekiliyor ve sahalar giderek daha engebeli hale geliyor. Optimum düzeyin altındaki tepelere takılıp kalmalar yaşanıyor. Rummelhart'in gözleminin önemi, sürekli sigmoid sistemlerin uyarlanım sürecinin erken evrelerinde görece düz sahaların araştırılmasında, böylece ağırlık uzayında iyi bir bölgenin bulunmasına olanak verebilecek bir yöntem sunmasında yatıyor. Bundan sonra sinaptik ağırlıklar 0'dan uzaklaştıkça saha giderek daha engebeli hale gelecek ve sistem tuzaklara takılıp kalacaktır.

Nöral ağların kendine özgü öğrenme eğrilerini etkileyen son bir faktör de ağlara ve engebeli sahalarda uyarlanıma ilişkin bir başka özellik olabilir. Lokal optimumlara yaklaşıldıkça yukarı doğru tırmanan yol sayısı kendine özgü bir şekilde azalır. Nöral ağlarda öğrenme sinaptik ağırlık uzayındaki bir arayış süreciyse, o zaman benzer bazı ortak özelliklerin geçerli olmasını ve öğrenme denemesi sayısına bağlı olarak bunun öğrenme hızını etkilemesini bekleriz. İkinci bölümde *NK* saha modelinde geniş bir yelpazedeki K değerlerinde, yukarı doğru atılan her adımdan sonra tepeye doğru uzanan yol sayısının sabit oranda azaldığını görmüştük. Örnek verirsek, bütünüyle rastgele sahalarda ileri doğru atılan her adımda tepeye doğru uzanan yol sayısı yarıya iniyor. Buna karşılık, eklemeli $K = 0$ sahalar türünden çok düz sahalarda her uyarlanımsal adımda tepeye doğru uzanan yol sayısı sabit bir sayıda (bu durumda birer birer) azalıyor. Bunun sonucunda da makul ölçüde engebeli sahalarda, deneme

sayısına bağlı olarak ileri doğru atılan toplam adım sayısında –ilk başta hızla, sonra daha yavaş– logaritmik bir artış oluyor. Daha düz sahalarda toplam ileri adım sayısında başlangıçta bundan daha da hızlı bir artış, ardından da yavaşlama görülüyor.

Dikkat çekici bir bulgu olarak, psikolojideki, hatta ekonomideki birçok öğrenme eğrisinin tıpkı buna benzer bir yol izlediği bildiriliyor (Herrnstein, özel iletişim; Newell ve Rosenbloom 1981). Belki de bütün bu fenomenler, karmaşık kombinatoryal optimizasyon sahalarının yapısına özgü, neredeyse evrensel durumlar olabilir.

Uyumluluk Sahalarının Bağıntılı Yapısında Ayarlama Olanakları

Bu konuyu uyumluluk sahalarının yapısında ayarlamalara olanak veren bir dizi yolu özetleyerek sonuçlandırmak istiyorum.

Modülarite üzerinde daha önce de durduk. Bilinen örnekler arasında proteinlerin bölgesel (domain) yapısı sayesinde, farklı yapısal genlerin rekombinasyonu yoluyla yeni işlevsel bölge kombinasyonları oluşması, böylece yeni proteinlerin evrilmesi var. Aynı ilke antikor moleküllerinin kombinatuar (birleşimsel) inşasında, operon davranışında, hücre modüllerinden dokuların inşasında, hatta belki de birçok organizmada gözlemlediğimiz, her bir segmentin diğerlerinden bağımsız olarak değişikliğe uğrayabildiği metamerik segmentasyon özelliğinde de karşımıza çıkıyor.

Bağıntılı uyumluluk sahalarının oluşmasına olanak veren başlıca yollardan ikincisi de düzenli rejimde Boole ağları ya da nöral ağlar gibi zengin bağlantıları olan paralel–işlemli ağlardaki donmuş bileşenlerin perkolasyonuyla oluşan, işlevsel açıdan yalıtılmış donmamış adalar. Nitekim bu yalıtılmış adalar işlevsel modülarite olanakları sunuyor.

Üçüncü bir olanak da yapısal kararlılık; sürekli dinamik sistemlerin çoğunda parametrelerdeki ufak değişikliklerin genellikle çatallanmalara neden *olmadığı*, yalnızca bağlantılı dinamik sistemlerin davranışında ufak değişikliklere yol açtığı biliniyor. Bunun sonucunda, birbirine komşu dinamik sistemlerin çoğu benzer davranışlar gösteriyor, bu da bağıntılı bir sahada varlıklarını sürdürmelerini sağlıyor (Thom 1972; Hirsh ve Smale 1974).

Dördüncü bir olanak da gerçek karmaşık sistemlerde zaman ölçeklerinin çeşitliliği sayesinde ortaya çıkıyor (Goodwin 1976). Çok hızlı bir zaman ölçeğinde değişen sistem değişkenleri, kendi ortalamalarını ancak daha yavaş zaman ölçeklerinde işleyen değişkenlere sunabiliyorlar. Bir enzim popülasyonu kendisinin etkilediği substratların ortalama konsantrasyonunu "görüyor"; buna karşılık, mevcut durumda yeni enzimler yaratan gen transkripsiyonu örüntüleri katalize ettiği reaksiyonun zaman ölçeğinde çok yavaş değişiyor olabilir, bu da bu transkripsiyon hızlarının o enzim sistemine ait parametreleri yavaş yavaş

değiştirmesi anlamına gelebilir. Dolayısıyla, genellikle zaman ölçekleri bir sistemi benzer yanıt süreleri olan işlevsel açıdan bağımsız alt sistemlere bölüp daha hızlı değişkenlerdeki küçük dalgalanmaları silikleştirirken daha yavaş değişkenler düzgün bir şekilde değişmeye devam ediyor olabilir.

Sahanın yapısında ayarlamaları mümkün kılan özellikle önemli bir başka fırsat da sistemin kendisini ne ölçüde *sıkıştırılmış* olarak tanımladığıyla ilişkili. Örneğin belli bir bilgisayar çıktısı üretecek bir algoritmayı ele alalım. Bir algoritmanın karmaşıklık düzeyinin ölçütlerinden biri arzu edilen çıktıyı verecek minimal program uzunluğudur. Algoritma ne kadar kısaysa, fazladan tekrarlar o kadar az olacaktır. Bunun sonucunda da, minimal programdaki ufak tefek değişiklikler algoritmanın çıktısında büyük çapta sonuçlar doğuracaktır. Oysa bol bol fazladan tekrar içeren algoritmalardaki ufak tefek değişiklikler çıktıda yalnızca hafif bazı değişikliklere yol açacaktır. Kısacası, algoritmanın sıkıştırılması adapte olduğu sahanın daha engebeli olmasına neden olur. Minimal program bütünüyle rastgele bir sahaya adapte olabilir. Paralel–işlemli ağlarda bu sıkıştırılmışlık kavramının bir benzeriyle karşılaşıyoruz. Bir değişken alt grubunu girdi ve çıktı değişkeni olarak saptayalım, geriye kalanlar "gizli birimler" ya da iç kontrol değişkenleri olsun. Bu bağlamda sıkıştırma halinde gizli birimlerin sayısı azaltılmış alacaktır. Bu sayı azaldıkça, girdi–çıktı eşlemesi daha engebeli bir uyumluluk sahasına adapte olacaktır. Kanımca, fazladan tekrarları ve inşa maliyetini azalttığı için tercih edilen ama sahanın engebeliliği bütünüyle bağıntısız bir limite yaklaştıkça giderek daha zararlı hale gelen bu türden sıkıştırmalar, saha yapısının ayarlanması ve evrilebilirlik açısından evrim sürecinde önemli bir rol oynuyor olabilir.

İddialı Bir Hipotez: Bilen ve Bilinen Yaşam Kaosun Eşiğine Adapte Oluyor

Düzenle kaos arasındaki geçiş bölgesinin en karmaşık dinamikleri doğurduğunu gördük. Ayrıca, kesinleşmemiş bazı kanıtlar uyumsuzluk oyunu türünden karmaşık görevleri yerine getirmek için birlikte evrilen paralel–işlemli sistemlerin, aslında hem düzenli rejimden hem de kaotik rejimden kaosun eşiğine doğru evrildiği hipotezini destekliyor. Bütün bunlar bizi şu iddialı hipotezi dile getirmeye zorluyor:

> Canlı sistemler kaosun eşiğine yakın katı rejimde varlıklarını sürdürüyorlar ve doğal seçilim böylesine asılı kalmış bir halin gerçekleşmesini ve korunmasını sağlıyor.

Böyle bir varsayım aşırı iddialı olabilir, ama bu bölümdeki analizler onu hayli destekliyor. Erimek üzere olan donmuş bileşenlerin bulunduğu Boole sistemleri, buna bağlı olarak da doğrusal olmayan geniş bir homolog dinamik sis-

temler ailesi en karmaşık ama kontrol edilebilir davranışları sergileyebiliyor. Bu gibi asılı kalmış sistemler aynı zamanda yüksek bir evrilebilirlik özelliğine sahip. Bu sistemlerde hasar büyük bir alana yayılamadığı için, yararlı çeşitlenmelerin birbiri ardına birikmesi yoluyla uyarlanım mümkün oluyor. İşlevsel açıdan yalıtılmış bir adada, işlevsel açıdan yalıtılmış bir başka adadaki değişiklikler sayesinde yararlı davranış değişiklikleri birikebiliyor. Dahası, düzenle kaos arasındaki sınırda ufak tefek değişikliklere yol açan çok sayıda mutasyon yanında, büyük değişikliklere yol açan bazı mutasyonlar gerçekleştiği için, bu sınırda yer alan ağlarda evrilebilme fırsatları yüksek oluyor. Değişen bir çevrede bu geniş yanıtların böyle geniş olması uyarlanım açısından tampon işlevi görüyor: Abiyotik ya da birlikte evrilen dünyada sarsıcı değişiklikler varsa, hızla tek tek mutasyonlara bağlı büyük yararlı değişikliklere ulaşılabilir; dünyadaki değişiklikler hafifse, bu kez yararlı bazı küçük davranış değişikliklerine ulaşmak kolay olacaktır.

Buna karşılık, düzenli rejimin ya da kaotik rejimin derinliklerine yerleşmiş sistemlerde karmaşık davranışlar bulunmayabileceği gibi, evrilebilirlik şansı da yüksek olmayabilir. Düzenli rejimin derinliklerindeki adalar küçüktür ve işlevsel açıdan yalıtılmıştır. Karmaşık davranış sistem boyunca yayılma imkanı bulamaz. Burada hemen hemen bütün mutasyonlar yalnızca ufak tefek bazı davranış değişikliklerine yol açar. Sahaların düz olması durumunda büyük davranış değişikliklerinin gerçekleşmesi çok zor olacaktır. Kaldı ki geniş bir yelpazede tek tek mutasyonların etkilerine maruz kalmayan sistem uyumluluk sahasındaki büyük deformasyonlara yalnızca küçük davranış değişiklikleriyle yanıt verebilir. Uyarlanımsal tampon etkisi yoktur. Kaotik rejimin derinliklerinde de ufak tefek yapısal değişiklikler hemen her zaman muazzam davranış değişikliklerine yol açar. Kontrol edilebilen karmaşık davranışlara sanki yer yoktur. Böyle derinlemesine kaotik sistemlerin de çok engebeli sahalara adapte olmaları gerekir. Bu durumda incelikli ve başarılı hesap işlemlerinin ve uyarlanımın yapılabilmesi için gerekli olabilecek içsel örgütlenmeyi kaosun eşiğine yakın katı rejimlerde bulabileceğimiz düşüncesi akla yakın geliyor.

Ama kaosun eşiğinde asılı kalan sistemlerde çevrelerindeki diğer varlıklarla *etkileşim kurmaya* ve onları kendi içinde *temsil etmeye* olanak verecek yapıların bulunabileceği düşüncesi de akla yakın geliyor. Bir başka ifadeyle, karmaşık canlı sistemlerin dünyalarını "tanımaları" gerekiyor. İster glukoz gradyanında akış yukarı yüzen bir *E. coli* bakterisini ele alalım, ister otçul bir böceğe karşı toksin imal eden bir ağacı ya da tavuk yakalamak için dalış yapan bir şahini, organizmalar dünyalarını hissederler, sınıflandırırlar ve eylemlerini ona göre ayarlarlar. Kısacası, organizmalar içinde bulundukları dünyaya ilişkin bilgileri sıkıştıran ve eyleme olanak veren içsel bir modele sahiptir. Hume'un ele aldığı eski bir kuşkucu felsefi bulmaca olan "Gelecekle geçmiş neden birbirine benzer?" sorusunu ele alalım. Bu Hume'a bir yanıt oluşturmaz, ama bütün organizmaların pratik eylem gerektiren dünyalarda yaşadıklarını

fark etmemek mümkün değil. Bu eylemler organizmanın ona adapte olmasına fırsat verecek ölçüde kararlı bir dünya gerektirir. Dünyalar pratik eylemin zaman ölçeğinde kaotik olsa, organizmalar onunla baş etmekte zorlanırdı. Peki organizmalar dünyaları hakkında nasıl bilgi sahibi oluyorlar? Bu konudaki teoriler de yeterli değil, ama Boole sistemleri değerlendirmemiz bize yanıtın bir bölümünü verebilir.

Boole ağı olarak ele alınabilecek bir sistem düşünün; bu nöral, genetik, moleküler, hatta mantıksal bir sistem olabilir. Böyle bir sistemin kendi dünyasındaki varlıklar konusundaki bilgilerini ve içinde bulunduğu sistemin diğer özellikleri konusundaki bilgilerini, sistemin içindeki ikili değişkenler ile diğer varlıklar ya da çevre arasındaki bağlantılar olarak düşünebiliriz. Bu durumda sistemin dinamik davranışında kısmen kendi içsel halleri, kısmen de dünyasından gelen veri akışı belirleyici olacaktır. Bu gibi varlıkların birbirini tanıması ne anlama geliyor ve sistemin katı, sıvı ya da gaz rejiminde olması bu bilme sürecini nasıl etkiliyor? Birbirlerini en iyi tanıyabilecek sistemlerin kaosun eşiğindeki katı rejimde bulunabileceği kanısındayım.

Bu sorunun merkezinde yer alan önemli bir konu doğal sınıflandırmalar meselesi. Bir dünya hakkında bilgi sahibi olma kapasitesi, bu dünyanın "birbirinin aynı" olarak sınıflandırılabilecek yeterince birbirine benzer halleri olmasını gerektiriyor. *E. coli* bakterisini ve bir glukoz reseptörünü ele alalım. Reseptörlerin ligandları bağlama tarzları nedeniyle, genellikle herhangi bir reseptöre birbirine benzeyen üyelerden oluşan bir ligand ailesi bağlanabilir. Bu reseptöre bağlanabilen ligand ailesinin bütün üyeleri, kabaca "birbirinin aynı" olarak sınıflandırılır. (Kendime "sınıflandırma" sözcüğünü kullanma iznini veriyorum, çünkü ligand ister glukoz olsun isterse bir başka molekül, bakterilerin reseptöre bağlanan her liganda aşağı yukarı aynı yanıtı vereceğini düşünebiliriz.) Tabii moleküler evrim devam ettikçe reseptör değişikliğe uğrayabilir, bu da daha önce birbirinin aynı olarak sınıflandırılan ligandlar arasında ayrım yapmaya olanak verecektir.

Ama Boole ağları da sınıflandırma yapabiliyor. Daha önce açıklandığı gibi, günümüzde bağlantısallığa ve paralel–işlemli nöral ağlara gösterilen büyük ilgi tam da bu gibi sistemlerin sınıflandırma yapmasının kaçınılmaz olmasından kaynaklanıyor. Bu türden bütün ağların içsel dinamiklerinde, ağın farklı asimptotik hallerini temsil eden çekiciler rol alıyor. Ağın sabit bir ortamdan girdi aldığı koşullarda farklı çekicileri, aynı ortamın farklı sınıflandırmaları olarak düşünebiliriz. Bunun gibi, aynı çekiciye eşlenmiş farklı ortamlara da, bu farklı ortamların ağ tarafından "birbirinin aynı" şeklinde sınıflandırılmaları olarak bakabiliriz. Sonuç olarak bunların sınıflandırma yapan ve kendi dünyalarının içsel modellerini taşıyan ağlar olması kaçınılmaz.

Bununla birlikte, gelişigüzel Boole ağlarından oluşan sınıfların mutlaka doğal, yararlı ya da evrilebilir nitelikte olmaları mümkün değil. Bağlantısallık kavramı esas olarak *dünyadaki benzer hallerin birbirinin aynı olarak sınıf-*

landırılmasına işaret ediyor. Oysa kaotik davranan ağlarda tam da bu nitelik *eksik*. Bu türden ağlarda hal uzayındaki gelişigüzel komşu noktalar gelişigüzel farklı çekicilere yerleşiyor. Çekicilerin benzer nesnelerden oluşan paradigmatik sınıflardan oluşması gerekmiyor. Kaotik rejimde ağın yapısını ve dinamiklerini değiştirme yoluyla kolayca bu türden sınıflar elde etmek de mümkün değil. Öte yandan, bu nitelikler tam da katı rejimdeki ağlarda *karşımıza çıkıyor*. Nitekim katı rejimdeki ağların üç önemli özelliği var. Birincisi, genellikle benzer haller aynı çekiciye doğru akıyor, buna bağlı olarak da birbirinin aynı diye sınıflandırılabiliyor. İkincisi, ağın yapısı ve mantığındaki ufak tefek değişiklikler sonucunda daha önce aynı çekiciye akan komşu haller iki ayrı çekiciye akabiliyor; yani halleri birbirinden ayırt etmek mümkün olabiliyor. Üçüncüsü, aynı çekicilere akan hallerin yörüngeleri giderek birbirine yakınsayabiliyor. Organizmaların dünyalarını tanımaları ve ona yanıt vermeleri için tek başına çekicilere ulaşıp oradan yanıt vermeleri gerekmiyor, geçici durumlarda da yanıt verebiliyorlar. Ama burada da karşımıza aynı kontrol sorunları çıkıyor. Kaotik sistemlerde başlangıçta birbirlerine komşu olan haller çekicilere ulaşmadan önce de birbirlerinden uzaklaşıyorlar. Başlangıç koşullarındaki ufak tefek değişikliklerin yanıtlarda muazzam değişikliklere yol açması kaçınılmaz. Tersine, düzenli sistemlerde birbirlerine komşu olan haller arasında geçici durumlarda yakınsama gözlemleniyor. Benzer koşullar benzer yanıtları doğuruyor.

Bunlar apaçık noktalar. Dünyalarıyla etkileşim içinde olan organizmaların ve diğer varlıkların bu dünyalarla düzgün sınıflandırmalara olanak verecek bağ kurduklarını ve dünyaya görece kararlı bir yer olarak bakıldığını düşündürüyor. Bu durumda "bilenin" de, onun sınıflandırdığı "bilinenin" de kaotik olmaması gerekiyor. Mantığımız hem bilen sistemin hem de bilinen dünyanın katı rejimde, belki de kaosun eşiğine yakın bir yerde var olduğunu tahmin etmemize olanak veriyor.

Bu iddialı hipotezin aşırı basit bir yaklaşım olduğunun kanıtlanacağı kuşku götürmez. Yine de bu belli bir yöne işaret ediyor. Ve bu yolda ilerleyerek doğal seçilim sayesinde kaosun eşiğine adapte olup dünyalarını optimum yollardan tanıyabilen evrilen varlıklara ilişkin bir teori oluşturabiliriz. Nitekim, bir sonraki bölümde birlikte evrilen varlıkların kaosun eşiğinde başarılı olabileceklerini gösteren çarpıcı bulgularla karşılaşacağız.

ÖZET

Bu bölümün genel amacı karmaşık sistemlerde uyarlanıma olanak veren yapısal gereksinimlerin araştırılmasıydı. Esas olarak bu gibi karmaşık sistemlerde neredeyse evrensel sayılabilecek yapısal ilkeler olup olmadığı sorusu üzerinde durduk. Eğer varsa, bu sistemlerin seçilimin başarısı olduğunu varsayabileceğiz.

Bu genel amaca doğru ilerlerken, dinamik sistemler teorisi, hal uzayı, yörüngeler, basit ve karmaşık çekiciler, parametre uzayı ve yapısal kararlılık kav-

ramlarını ele aldık. Biyolojik sistemlerin çoğunda muazzam sayıda öğenin birbiriyle bağlantılı olduğunu görüyoruz. Genellikle bu gibi sistemlerdeki öğeleri birbirine bağlayan yapı ve "mantık" konusunda herhangi bir bilgiye sahip değiliz. Ve genom düzenleyici ağların, bağışıklık yanıtı sırasındaki moleküler uyarlanımın ya da nöral ağlarda öğrenmenin evrimi sürecinde, mutasyonlarla ya da benzeri etkilerle sistemin yapısı ve mantığı değişiyor, aslında altüst oluyor. Bu sistemlerin davranışını ve evrimini incelemek için, yeni tipte bir istatistiksel mekaniğe ihtiyacımız var; bu, dinamik sistemler topluluklarını tanımlayan ve tek tek topluluklarda ortak davranışları araştıran bir yaklaşım olmalı. Bu sayede ortak özellikler bize her teoriden beklenen gözlemlenebilir makroskopik nitelikleri sunabilecek.

İşte tam da böyle bir istatistiksel mekanik konusuna giriş yaptık. Bunu tanımlanmış rastgele bağlantılı Boole ağlarından oluşan topluluklar açısından ele aldım. Bunlar binlerce, hatta milyonlarca değişkenin aktivitelerini birbirleriyle bağlantılandıran yoğun paralel–işlemleri gerçekleştiren sistemler. Boole ağlarında üç rejimle karşılaşıyoruz: düzenli, karmaşık ve kaotik. Düzenli rejim öğelerin büyük bir bölümünün sabit aktif ya da sabit inaktif halde bulunması sonucunda ortaya çıkıyor. Bu sabit öğeler perkolasyon sürecinde bütün sisteme yayılan bağlantılı bir *donmuş* bileşen oluşturuyor. Donmuş bileşenden geriye donmamış öğeleri içeren işlevsel açıdan yalıtılmış adalar kalıyor ve bu adalarda serbestçe dalgalanan donmamış öğeler karmaşık aktiviteler gerçekleştiriyorlar. Kaotik rejimde donmamış öğeler perkolasyonla sistem çapında yayılan, birbiriyle bağlantılı bir bileşen oluşturuyor ve geriye yalıtılmış donmuş adalar kalıyor. Düzenle kaos arasındaki sınır –karmaşık rejim– ise bir faz geçişi alanı; burada perkolasyon sürecine girmekte olan bir donmuş bileşen ve adalara ayrılmaya başlayan bir donmamiş bileşenle karşı karşıyayız.

Kaotik rejimde çekiciler çok geniş ve sistemdeki ikili değişken sayısının üstel fonksiyonu düzeyinde bir ölçek geçerli. Herhangi bir değişkenin aktivitesindeki geçici değişiklikler, ağdaki öğelerin çoğuna yayılan zincirleme değişikliklere yol açıyor. Bu da kaotik sistemlerin başlangıç koşullarına duyarlı olması demek.

Düzenli rejimde küçük çaplı olan çekiciler sistemin davranışını hal uzayındaki yerel bölgelere hapsedilmiş parçalara ayırıyor. Ayrıca, donmuş bileşen perkolasyonla sisteme yayılmış olduğu için, ağdaki geçici ya da yapısal değişiklikler sistemin bütününe yayılan zincirleme hasarlara yol açmıyor. Dolayısıyla düzenli rejimdeki sistemler bağıntılı uyumluluk sahalarına adapte oluyorlar. Kısacası, bu gibi sistemlerde düzen adeta kristalleşiyor. Çalışmalarımızda muazzam büyüklükte dinamik sistemlerin düzenli rejime yönlendirilmesi için, böyle basit yapısal parametreleri, girdi işlevi gören ortalama öğe sayısı olarak ayarlamanın yeterli olduğunu belirledik. Genellikle, 100 bin ikili öğenin her biri $K = 2$ girdi alan rastgele *NK* Boole ağılarında sistemin davranışının, mümkün olan $2^{100.000}$ farklı aktivite halinden yaklaşık 317'sinin kapsandığı çe-

kicilere yerleştiği sistemlere ulaşılabiliyor. Bu kitapta başka neler dikkatinizi çekmiş ve belleğinize yerleşmiş olursa olsun, *çok karmaşık sistemlerde düzenin ortaya çıkması için sezgilerimize dayanarak öngördüğümüz gereksinimler konusunda yanıldığımıza* dikkat edin ve bunu unutmayın. Muazzam boyutlarda düzen seçilimin kullanımına hazır bekliyor.

Karmaşık sistemlerin kendiliğinden düzen sergilediklerini vurguladıktan sonra, temel önemde iddialı ikinci bir olasılığa dikkatinizi çekmek istiyorum: *Uyarlanımsal evrim adapte olabilen türde karmaşık sistemleri ortaya çıkarıyor.* Bu gibi sistemlerde adeta bir yasa oluşturan özellik onların kaosun eşiğinde var olmaları. Göründüğü kadarıyla, bunun son derece önemli bir olasılık olduğu kanısındayım. Seçilimin adapte olabilen sistemler ortaya çıkardığı düşüncesi bizi bu seçilim dinamiklerinin çekicileri olup olmadığı sorusuna götürüyor. Düzenle kaos arasında asılı kalan sistemler gerçekten de seçilimle evrimin doğal sonucuysa, bu derin anlamları olan yasalar keşfettiğimiz anlamına gelecektir. Ama elbette bu kadar önemli bir konuya ihtiyatlı yaklaşmak gerekiyor. Karmaşık rejimdeki sistemler için optimum çözümü sunan görevlerin hangileri olduğunu henüz bilmiyoruz. En önemlisi de, hangi biyolojik sistemlerin kaosun eşiğinde var olduğunu bilmediğimiz gibi, bunun herhangi bir biyolojik sistem açısından geçerli olup olmadığından da henüz emin değiliz. Kaosun eşiğine uyarlanım, sonunda biyolojinin genel bir ilkesi olarak kabul edilebilir. Şimdilik bunu bir çalışma hipotezi olarak ele almak durumundayız.

ALTINCI BÖLÜM

Birlikte Evrilen Sistemlerin Dinamikleri

Biyolojinin insanı hayretler içinde bırakan başarısı organizmaların yalnızca evrilmediklerini, değişen bir abiyotik ortamda diğer organizmalarla *birlikte evrildiklerini* ortaya koyuyor. Önceki bölüme düzenin koşullarını ve paralel–işlemli ağlarda evrilme kapasitesini inceleyerek başladıysak, bu bölümde de organizmaların nasıl birlikte evrildiğine ilişkin çok derin konuları ele almamız gerekiyor. Böyle bir sürecin, çoğu zaman en basit ölçekte bile olsa katılımcılarına başarı fırsatı vermesi hiç de beklenen bir durum değil. Bu nedenle de birlikte evrilebilen varlıkların belirmesine fırsat verebilecek ve böyle bir süreci yönetecek genel ilkeleri aramamız gerekiyor. Bu belirme sürecinde seçilimin kritik önemde olduğunu varsayabileceğimize göre, seçilimin birlikte evrilebilen sistemlere hangi yollardan ulaştığını anlamaya çalışmak durumundayız.

Önceki bölümde doğrusal olmayan paralel–işlemli dinamik sistemlerin, özellikle de Boole ağlarının düzeni kristalleştirdiğini gösteren kanıtlar bulduk. En dikkat çekici noktalardan biri de donmuş "katı" ve kaotik "gaz" davranışları arasında bir faz geçişi olduğunu gösteren kanıtlardı. Bu iki aşırı uç arasında, erimek üzere olan donmuş bileşenleriyle kaosun eşiğinde asılı kalmış bir "sıvı" bölge var. Bu gibi sistemler en karmaşık hesap işlemleri gerçekleştirebilecek gibi görünüyor, ama bir yanda da iyi bir evrim süreci geçirmelerine olanak veren düzenli uyumluluk sahaları var. Seçici bir meta dinamikler düzleminde doğal seçilimin birlikte evrilen sistemleri kaosun eşiğinde asılı kalan bir sıvı hale yönlendirdiğini gösteren şaşırtıcı kanıtlarla karşılaşacağız. Şimdilik birlikte evrilen karmaşık sistemlerin, sonunda her bir sistemin kaosun eşiğinde içsel denge halinde asılı kaldığı bir duruma doğru yönelme halinde olduğu ve bütün bu sistemlerin bir "ekosistem" olarak birlikte kaosun eşiğine evrilebileceği düşüncesi çekici bir hipotez oluşturuyor.

Evrilen karmaşık sistemlerle birlikte evrilen karmaşık sistemleri kabaca şöyle ayırabiliriz. İlkinde sistemin bileşenleri replikasyonla çoğalmaz, dolayısıyla seçilim onlar üzerinde doğrudan etkili olmaz. Bunun yerine, seçilim yalnızca sistemin bütünü üzerinde etkili olur. İkincisinde ise, sistemin bileşenleri

replikasyonla çoğalmaktadır, dolayısıyla seçilim hem sistemin bütününü hem de parçalarını etkileyebilir.

Birlikte evrime verilebilecek en basit örnek, yaşamın kökeni konusunda dokuzuncu bölümde ayrıntılı olarak ele alacağımız hiper döngü modeli olabilir. Bu modelde, var oldukları öngörülen kalıptan kopyalanarak çoğalabilen RNA molekülleri arasında öylesine döngüsel bağlar var ki her bir molekül döngüdeki komşusunun replikasyonunun kolaylaşmasını sağlıyor. Bu simbiyotik bir sistem. Seçilim kalıptan kopyalanmayla çoğalan tek tek RNA dizileri üzerinde etkili olabileceği gibi, daha üst düzeyde, döngüsel bağlantılı sistemin bütünü üzerinde de etkili olabilir. Birlikte evrilmeyle çok hücreli organizmalarda da karşılaşıyoruz, çünkü organizmadaki hücrelerin davranışlarını organizmanın genel çıkarları doğrultusunda birleştirmesi gerekiyor. Hiper döngü modelinde olduğu gibi, çokhücreli organizmalar da seçilimin birçok düzeyde çalıştığını gösteren örnekler. Oluşan ilk çokhücreli organizmalarda, kendi başlarınayken ebedi özellikleri olabilecek tek tek hücreler, organizmanın bedeninde ya da somasında yer alabilmek için kendi soylarını doğrudan sürdürme eğiliminden vazgeçtiler. Yalnızca gametler genlerini geleceğe taşıyabiliyorlardı. Buss (1988) özellikle soma ve gametleri oluşturan kendilerine özgü hücre soyları bulunan tek tek çokhücreli organizmaların belirmesinin evrim sürecinde büyük bir adım olduğunu ileri sürüyor. En iyi bilinen birlikte evrilme örnekleri ekosistemlerde karşımıza çıkıyor. Çiçekler ve böcekler birlikte evrildiler. Çiçek böceği çekmek üzere evriliyor, bu da polen yayılımını etkiliyor; böcek de çiçekten besin sağlamak üzere evriliyor.

Basit uyarlanımsal evrimle birlikte evrim arasında temel bir fark var. İkinci bölümden beşinci bölümün sonuna kadar tartışıldığı gibi, sabit bir uyumluluk sahasında evrim, fiziksel bir sistemin iyi tanımlanmış potansiyel bir enerji sahasındaki davranışına benziyor. Her iki durumda da, "uyarlanımsal" sürecin çekicileri, tek tek noktalardan oluşan lokal optimumlar. Oysa birlikte evrilmede belli bir failin uyumluluk sahası, diğer failler kendi uyarlanımsal adımlarını attıkça kabarıyor ve deforme oluyor. Böyle birlikte evrilen sistemlerin genellikle potansiyel bir işlevi de olmayabilir. Bunun sonucunda da birlikte evrilen davranış hiç de lokal optimumlar olan nokta çekicilere ulaşmayla sınırlı değildir; kaldı ki birlikte evrilen sistemlerin herhangi bir şeyi optimize etmeye çalıştıklarından da söz edilemeyebilir. Bu da evrim teorisinde uzun zamandır sürdürülen bir tartışmaya, evrimin neyi optimize ettiği ya da herhangi bir şeyi optimize etmeye çalışıp çalışmadığı tartışmasına paralellik gösteren, matematiksel bir mesele.

Birlikte evrim bu kitabın kapsamını çok aşan geniş bir konu. Bu bölümde ekolojik düzlemde birlikte uyarlanıma ilişkin güncel bazı görüşleri özetleyeceğim. Özellikle, Maynard Smith (1982) tarafından evrim teorisine dahil edilen oyun teorisi çerçevesini açıklamak istiyorum. Bunun ardından böyle birlikte evrilme süreçlerinin başarısı açısından *NK* saha modelinin ne gibi bir katkısı

olabileceğini araştıracağım. Bu analiz birlikte evrimi farklı "türlerin" *NK* sahalarını birbiriyle bağlantılandırarak bir türün uyarlanımsal adımlarının bağdaşlarının sahalarını deforme ettiği bir süreç şeklinde düşünme temelinde yürütülecek. Sahaların gelişigüzel seğirdiği koşullarda uyum başarısının kaotik bir şekilde dalgalanması yerine, birlikte evrimin ileri adımlara yol açmasına olanak verecek saha yapı ve bağlantılarının nasıl olabileceğini araştırıyoruz. Bu gibi koşulları keşfetmek, birlikte evrilen sistemin yapısını üyelerinin genellikle başarıyla adapte olmasına elverecek şekilde ayarlayan seçilim süreci olanaklarını keşfetmemize olanak verecek. Bu sonuçları, Boole ağlarındaki donmuş bileşenlerin benzerlerinin görülebildiği ekosistemlere *NK* modelini uygulayan ön çalışmalara da genişleteceğim: Birlikte evrilen bazı türler durgun yapılarını korurken, bağdaşlarının değişmeye devam ettiği görülebiliyor. Son olarak da, sonuçlarımız birlikte evrimin temelinde yatan saha yapılarının ve sahalar arasındaki bağlantıların, seçici ayarlamalarla bağdaşın optimum uyum başarısının sürmesini sağlayan ve erimek üzere olan donmuş bileşenlerle ayırt edilen bir tür sınırda asılı kalma haline ulaşma olasılığı üzerinde duracağım. Türleşme atılımlarının ve yok oluş olaylarının sistemde farklı ölçülerde yayılmasının temelinde, ekosistemlerdeki donmuş bileşenlerde lokal çözülmelere yol açan dengesizlikler yatıyor olabilir. Çığ tarzında gelen bu gibi değişiklilerin dağılım boyutları, fosil kayıtlarındaki yok oluş olaylarının dağılım boyutlarını da açıklayıcı bilgiler sağlayabilir.

NK Boole Oyunları: Birlikte Evrilen Sistemlerdeki Donmuş Bileşenlere İlişkin İlk İpuçları

Bu bölümde oyun teorisi çerçevesinde birlikte evrimi ele alacağız. Bu çerçeve Maynard Smith ve Price (1973) ve Maynard Smith (1974, 1982) tarafından tartışmaya sunuldu. Böyle bir birlikte evrim yaklaşımının temelinde tek bir türün aynı türün diğer üyeleriyle birlikte evrilen bir oyuncu kümesi ele alınıyor. Ayrıca, oyun teorisi çerçevesi, oyuncuların belli bir ekosistemdeki farklı türlerin üyeleri olduğu birlikte evrilme süreçlerini de kapsıyor. Çiftler arasındaki her karşılaşmanın oyuncular açısından bir sonucu var. Burada sonuç kavramı Darwinci uyum başarısı anlamında yorumlanıyor. Süreç her bir oyuncu açısından mümkün olan diğer fenotiplerin her biriyle karşılaşması durumunda kendi uyum başarısını gösteren bir *sonuç matrisi* ile yönetiliyor.

İktisatçı John Miller ile tartışarak geliştirdiğimiz aşırı basitleştirilmiş bir birlikte evrim modeli oyun teorisinin temelinde yatan fikirleri açıklamamızı kolaylaştırabilir. Bu model ikinci bölümde sunduğumuz *NK* saha modelinin biraz değiştirilmiş bir yorumu. Hatırlarsanız *NK* modeli, her birinin A kadar alternatif hali ya da aleli olan N sayıda noktadan oluşuyor. Her bir nokta N sayıdaki noktalar arasından seçilmiş K sayıda başka noktadan epistatik girdi alıyor. Her bir noktanın, kendisinin A^{K+1} alel kombinasyonunun her biri için

ve *K* sayıda diğer nokta için uyum başarısı katkısı 0,0 ile 1,0 değerleri arasındaki düzgün aralıktan rastgele seçiliyor. Böylece *N* sayıda noktanın herhangi bir genotipini temel aldığımızda, her bir noktanın *K* sayıda girdi bağlamında uyum başarısı katkısını hesaplayabiliyoruz. Genotipin bütününün uyum başarısı, kendisine ait *N* sayıda noktanın uyum başarısı katkılarının ortalamasına eşit oluyor.

Birlikte evrim oyununun bu basitleştirilmiş versiyonunda artık her bir noktayı bağımsız bir oyuncu ya da "fail" olarak ele alabiliriz. Tıpkı *NK* saha modelinde olduğu gibi, *N* sayıda oyuncunun her birinin *K* sayıda başka oyuncuyla bağlantılı olduğunu varsayalım. Her birinin 1 ya da 0 şeklinde iki adımı olabileceğini düşünelim. *NK* saha modelinde ve yukarıdaki tartışmada olduğu gibi, atacakları her 1 ya da 0 adımıyla belli bir oyuncunun sonucunu etkileyecek olan $K + 1$ sayıda oyuncunun 2^{K+1} adım kombinasyonlarının her birine 0,0 ile 1,0 değerleri arasından rastgele bir sonuç atayalım. Hesaplayacağımız sonuç incelediğimiz oyuncunun sonucu olacak ve kendisini etkileyen *K* sayıda oyuncunun 0 ya da 1 adımını atmaları durumunda ne ölçüde başarılı olacağını gösterecek.

Böyle basit bir *NK* birlikte evrim oyununu tamamlamak için, her bir oyuncunun her an kendisinin ve *K* sayıda girdinin adımını değerlendirebildiğini, sonuç matrisini değerlendirebildiğini ve *K* sayıdaki öteki oyuncuların adımlarını *değiştirmemeleri şartıyla* kendi adımını maksimum sonuç doğrultusunda değiştirebildiğini varsayalım. Bu son derece miyop bir strateji olacaktır. Evrim perspektifinden bakıldığında bu stratejiyle elde edilecek sonuç, daha yüksek bir uyum başarısını ekosistemdeki diğer türlerin fenotiplerinin değişmediği koşullarda sürdüren bir fenotip doğrultusunda bir uyarlanımsal adım atmaktan başka bir şey değildir. Oyun teorisi perspektifinden bakıldığında bu, diğer oyuncuların atabileceği adımlara ilişkin hiçbir öngörüsü olmayan adımdır.

Bir oyuncunun kendi uyum başarısını artırmak için attığı bir adımın bağlantılı olduğu diğer oyuncuların uyum başarısını düşürebileceği gözden kaçırılmamalı. Oyuncuların her birinin kendi uyum başarısını artırmak amacıyla atacağı ardışık adımlar, bağlantılı sistemi sürekli azalan bir uyum başarısına götürebilir. Bir başka ifadeyle, sürecin bütününün tepeye tırmanma doğrultusunda ilerlemesi gerekmez. Böyle bir birlikte evrim süreci potansiyel bir yüzeyde ilerlememektedir.

Bu varsayımlar temelinde ele alındığında *NK* Boole oyunu (her bir oyuncu yalnızca iki adımdan birini atabileceği için bu Boole tarzı bir oyun) bütünüyle beşinci bölümde anlatılan rastgele *NK* Boole ağına eşdeğer bir süreç. Bu eşdeğerlik kolayca görülebilir. *N* sayıda oyuncu arasındaki *K* bağlantılarının rastgele olduğunu varsayalım. Her bir oyuncunun ve bağlantılarıyla kendisini etkileyen *K* sayıda oyuncunun her bir 2^{K+1} adım kombinasyonu için kazanç matrisine 0,0 ile 1,0 arasında rastgele bir değer atanıyor. Dolayısıyla oyuncumuzun kendi sonucunu maksimum düzeye çıkarmak amacıyla *K* sayıda diğer

oyuncunun sabit her adım kombinasyonu için tercih edeceği miyop adım kazanç matrisinde rastgele ya 0 ya da 1 olarak kaydedilecektir. Bu K sayıdaki diğer oyuncuların bütün adım kombinasyonları açısından da geçerli olduğu için, miyopça oynanan NK Boole oyunlarında her oyuncuya K sayıda girdisi açısından rastgele belli bir Boole fonksiyonu atanacaktır. Oyunun her adımında, her oyuncu kendi sonucunu diğer oyuncuların değişmediğini varsayarak maksimum düzeye çıkarmaya çalışacaktır. Belli bir anda bütün oyuncular eşzamanlı adım atmaktadır. Oyuncular saf stratejilerle kısıtlanmaktadır; her oyuncunun kendisiyle bağlantılı K sayıda oyuncunun adım kombinasyonlarının her biri için 1,0 olasılıkla ya 1 ya da 0 oynaması gerekmektedir. (Oysa karma stratejilerle oynanan oyunlarda bir oyuncunun P olasılığıyla 0oynaması da, $1 - P$ olasılığıyla 1 oynaması da mümkündür.) Zaman içinde, bu miyop birlikte evrim süreci N sayıda oyuncunun hal uzayındaki ya da strateji uzayındaki akışını betimleyecektir. Bu *saf stratejiler* limitinde miyop birlikte evrim oyunundaki dinamikler rastgele bağlantılı Boole ağındakilerle aynıdır.

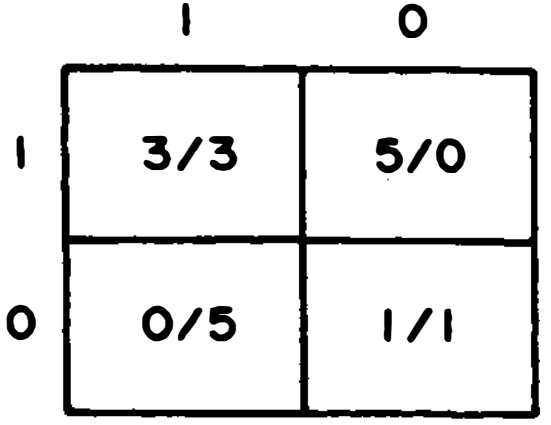
Oyunların saf stratejilerle sınırlandırılması durumunda NK Boole oyunu ile rastgele bir NK Boole ağı arasında ortaya çıkan benzerlik böyle basit birlikte evrilme süreçlerine ilişkin sezgilerimizi geliştiriyor. NK Boole oyununda zaman içinde hiçbir oyuncunun değişmediği sabit bir kalıcı hal, yani bir kalıcı hal çekicisi düşünün. Bu durumda her bir oyuncunun atacağı adım, diğer oyuncuların hiçbirinin mevcut adımını değiştirmeyeceği varsayımı temelinde, kendisinin o anda elde edeceği sonucu maksimum düzeye çıkaracaktır. Dolayısıyla oyunda kalıcı hal *saf-stratejili Nash dengesine* denk düşer (Nash 1951). Nash dengesi bir oyuncular kümesinde diğer oyuncuların kendi adımlarını değiştirmemeleri koşuluyla her bir oyuncunun adımının optimum olmasına olanak veren adımlar kombinasyonudur. Birazdan göreceğimiz gibi, Maynard Smith (1982) saf ya da karma Nash dengeleri fikrini genişleterek onu evrimsel stabilite (kararlılık) stratejisine (ESS) uyguladı.

$K = 2$ ya da ya da daha fazla girdisi olan NK Boole ağlarında kanalize edici topluluk açısından ya da içsel homojenliği görece yüksek olanlar açısından yapılan analiz bu ağların genellikle donmuş bir bileşenleri olduğunu gösteriyor. NK Boole ağlarının NK Boole oyunu yorumunda bu donmuş bileşen, perkolasyon sürecindeki kısmi saf stratejili Nash dengesi şeklinde karşımıza çıkıyor. Perkolasyon sürecindeki bir fail kümesi ortak bir lokal optimumda yer alıyor ve diğer failler adımları arasında salınmaya devam ederken, bu küme kendi miyop halinde donmuş durumda. Bu donmuş bileşen, bir ekosistemde bazı türler donmuş haldeyken, diğerlerinin evrilmeye devam etmesinin mümkün olduğunu düşündüren ilk ipucunu oluşturuyor. Aşağıda bu olasılığa yeniden döneceğiz ve birlikte evrimin daha karmaşık modellerinde de bu fenomenle karşılaşacağız.

Donmuş bir bileşeni olan Boole oyunlarının tersine, N değeri büyük ve $K > 2$ olan ve Boole fonksiyonlarında başka herhangi bir kısıtlama bulunmayan NK Boole ağlarının analizi, bu gibi ağların genel bir özelliğinin herhangi bir kalıcı

hal çekicisine sahip olmamaları olduğuna işaret ediyor. Bu da büyük bir olasılıkla, oyuncular arasında $K > 2$ bağlantı olan *NK* Boole oyunlarında saf stratejili Nash dengeleri olmadığını gösteriyor. Oyunlar saf stratejilerle sınırlandırılsa, birlikte evrilen sisteme salınımlar egemen olacaktır. Bu türden salınımlarda, oyuncuların üç eylemden birini seçtiği "taş, kağıt, makas" çocuk oyununda taşın makası kırması, makasın kağıdı kesmesi, kağıdın da taşı sarmalamasında olduğu gibi kararlı bir saf dengeye ulaşılmaksızın döngü devam edecektir.

Oyun teorisine aşina olmayan, dolayısıyla bu teorinin birlikte evrim açısından önemine yabancı olan okurlar için, Nash dengesinin yalnızca *lokal* bir adım ya da strateji *kombinasyonu* olduğunu, diğer oyuncular kendi sabit stratejilerinden sapmadıkları sürece her oyuncunun lokal olarak daha mutlu olduğunu vurgulamakta yarar var. Ama lokal bir yerde ki salınımın tuzağına düşmüş oyuncular açısından böyle bir dengenin mümkün olan diğer dengelerden ya da hatta daha çarpıcı bir seçenek olarak, adımlar uzayında karşılaşılması mümkün olan kaotik bir akıştan her durumda daha iyi olduğu söylenmiyor. Bir başka ifadeyle, daha düşük uyum başarılarının göze alındığı Nash dengesinin herkes açısından farklı davranışlara üstün olduğu bazı örnekler vermek zor değil. Basit örneklerden biri Şekil 6.1'de kazanç matrisi gösterilen "tutsak ikilemi" (Axelrod 1984, 1987; J. H. Miller 1988). Burada her iki tutsak için de 1 "işbirliği," 0 ise "ihlal" anlamına geliyor ve kazanç matrisi bu seçimlerin vahim sonuçlarını gösteriyor. Her iki oyuncu da işbirliği yaparsa ikisi de 3'er puan alıyorlar. Oyunculardan biri işbirliği yapar, diğeri işbirliğini ihlal ederse, ihlal edene 5 puan verilirken işbirliği yapan 0 puan alıyor. Oyuncuların her ikisi de işbirliğini ihlal etmeyi seçerse, her ikisine de 1'er puan veriliyor. Bu durumda, her iki oyuncunun da ihlali seçmesi yegane Nash dengesini oluşturuyor. Diğer oyuncunun ihlali seçmesi durumunda her iki oyuncunun da daha iyi durumda olacağı yegâne seçenek ihlal seçeneği olduğu için, bu kararlı bir denge. Oysa en



Şekil 6.1 Tutsak ikilemindeki kazanç matrisi (1 = işbirliği, 0 = ihlal). Her bir hücrede soldaki sayı sıradaki oyuncunun sonucunu, sağdaki sayı ise sütundaki oyuncunun sonucunu veriyor.

iyi seçenek olan her iki oyuncunun da işbirliğini seçtiği durum bir denge durumu değil, çünkü öteki oyuncunun işbirliğini sürdürmesi durumunda işbirliğini ihlal etmek her iki oyuncu açısından da daha kazançlı. Tutsak ikilemi hangi koşullarda işbirliğinin ortaya çıkabileceğini belirlemek amacıyla kapsamlı analizlere tabi tutuldu (Axelrod 1984, 1987; J. H. Miller 1988).

Kısacası, Nash dengelerinin hem diğer adımlardan daha iyi hem de erişilebilir olduğu koşulların hangileri olabileceğini araştırmak genel ve ilginç bir soru oluşturuyor. Aşağıda birlikte evrimi bağlantılı *NK* sahaları açısından analiz ederken bu soruya tekrar döneceğim.

Boole Ağlarında Düzen Olması NK Sahalarındaki Düzen İçin Bir Tahmin Göstergesi

Bir an için ikinci bölümde ele aldığımız ve en yüksek optimumların birbirine en yakın optimumlar olduğunu gördüğümüz şaşırtıcı bulgulara geri dönmeme izin verin. Biraz önce $A = 2$ adımlı *NK* modellerinin rastgele *NK* Boole ağlarına eşdeğer olduğunu gördük. $K = 2$ bağlantılı Boole ağlarında, perkolasyon sürecindeki donmuş bileşen ağda, karşılıklı olarak frustrasyon etkisi altında olmayan bir failler kümesini yansıtıyor. Her bir fail perkolasyon sürecindeki bu ağda bulunan diğer failler sayesinde mümkün olan bir yoldan, miyop yaklaşımla kendi sonucunu maksimum düzeye çıkarıyor. Aynı donmuş bileşen, $K = 2$ *NK* sahasındaki yüksek optimumlara bununla eşdeğerde bir donmuş bileşen payı düşeceği anlamına geliyor. Buna bakarak da, yüksek optimumların o bileşen açısından birbirinin aynı ve birbirine yakın olacağı sonucuna varıyoruz. Bu da bize rastgele bağlantılı Boole ağlarında karşılaştığımız kendiliğinden beliren düzenin *NK* sahalarında görülen düzende tekrarladığını gösteriyor.

EKOSİSTEMLERDE BİRLİKTE EVRİM

Bir ekosistemi düşünelim. Her organizma bulunduğu ortamda benzerleriyle ya da farklı başka organizma çeşitleriyle birlikte yaşıyor. Günümüzde artık herhangi bir organizmanın uyarlanımının diğer organizmaların uyum başarısını da, uyumluluk sahasını da değiştirdiği biliniyor. Önümüzde iki farklı yaklaşım var. Birine göre, birlikte evrim bütün türlerde değişin sürdüğü durmaksızın devam eden bir evrim süreci var. Görece aynı uyum başarılarını koruyabilmek için tilkinin de tavşanın da giderek daha hızlı koşması gerekiyor. Bu modele Sıçan Yarışı (Rosenzweig 1973) ve Kızıl Kraliçe Hipotezi (Van Valen 1973) gibi isimler veriliyor. İkinci model sınıfındaysa birlikte evrilen türlerin fenotiplerinin kararlı bir dengede değişmeden kaldığı düşüncesini savunan evrimsel stabilite (kararlılık) stratejileri (ESS) var (Maynard Smith ve Price 1973); bu stratejide sistemdeki herhangi bir türün bir başka fenotip karışımına yönelmesi durumunda uyum başarısının düşeceği varsayılıyor. Bu yaklaşıma göre ESS

birlikte evrilen türlere ait fenotiplerin kararlı bir optimum karışımını kapsıyor ve başka herhangi bir karışım tarafından işgal edilmesi mümkün olmuyor.

Evrim ekologları arasında Kızıl Kraliçe davranışının üstün geldiği koşulları, durularak bir ESS'nin üstün gelmesini sağlayan kararlı koşullardan ayırt etmek için yoğun çabalar harcanıyor. Örneğin, Rosenzweig, Brown ve Vincent (1987) daha geniş kapsamlı bir uyarlanımsal evrim oyunları formülü öneriyorlar; avcı–av etkileşimi sistemleri gibi standart ekolojik model çeşitlerine başvurulan bu yaklaşımda, avcılar avla belli bir sıklıkta karşılaşıp, onları yiyip, yeni avcılara dönüştürürken, avlar avcılardan kaçıyor ve rahat bırakıldıkları koşullarda yeni avlar üretiyorlar. Yazarlar yakından tanıdığımız bu gibi modellere her türün, örneğin daha hızlı koşmak gibi bir takım uyarlanımlar geçirebileceğini de belirtiyorlar, ama organizmalarda bu gibi uyarlanımsal süreçlerle ilgili bazı *kısıtlamalar bulunduğuna* ilişkin önemli bir uyarı ekliyorlar. Avın daha hızlı koşabilme kapasitesi bazal metabolizma hızının artması anlamına gelebiliyor; böylece daha hızlı koşabilmek için başka bir yerden bedel ödeniyor. Avcı için daha hızlı koşmak çevresini hakkıyla göz önünde bulundurma kapasitesinin azalması anlamına gelebiliyor, vb. Böyle bazı nitelikler kısıtlanırken, diğer bazı niteliklerin sınırsız artabileceği varsayımı temel alan yazarlar, türlerin ekosistemde birbiriyle bağlantılı bir şekilde kısıtlanan niteliklerinin gerileyerek ESS değerlerine yerleşme eğilimi gösterdiğini, buna karşılık sınırsız artabilen ya da azalabilen niteliklerde de Kızıl Kraliçe yarışlarının tuzağına düşme eğilimi gözlemlendiğini ortaya koyuyorlar. Bu süreçte birlikte evrilen türler görece konumlarını korurken, kendi nitelikleri sürekli evrilmeye devam edebiliyor.

Bir Kez Daha NK Modeli: Genelleştirilmiş Epistatik Uyumluluk Sahaları

Her organizmada kısıtlamalarla karşı karşıya kalan ve ödünleşmeye zorlanan nitelikler kararlı değerlere ulaşarak dengelenirken, sınırsız artabilen niteliklerin sürekli evrildiği sonucuna varmak biraz garip. Gerçek organizmalarda hiçbir nitelik sınırsız artamaz; bütün nitelikler belli kısıtlamalarla karşı karşıyadır.

Organizmaların uyum başarısı üzerinde düşünürken karşılaştığımız zorlukların bir bölümü, bir organizmada farklı niteliklerin uyum başarısına katkı yapmak üzere bir araya geliş tarzların ve uyum başarısı açısından bu nitelikler arasındaki kısıtlamaların ve ödünleşmelerin çok karmaşık olmasından kaynaklanıyor. Böcek kovucu bir madde üretmek bir bitkinin uyum başarısına katkıda bulunabilir, ama bunun bedeli de onun metabolizması için gerekli bir substratın tükenmesi olabilir. Bir bitkide hem böcek kovucu hem de ağaç kabuğu olması böceklerin kovulmasını sağlayacağı gibi, böcek kovucu maddenin ve kabuğu üretilmesi için harcanan enerji maliyetini de düşürebilir. Genellikle, her nitelik bilinmeyen bir dizi başka nitelikle karmaşık yollardan gelişigüzel ödünleşiyor olabilir. Bu problemle ikinci bölümde karşılaşmıştık. Bunu *nite-*

likler arasındaki ya da bu nitelikleri kontrol eden genler arasındaki epistatik bağlantılar problemi olarak nitelendiriyoruz. Bu bağlantılar çoğu zaman son derece karmaşık olabiliyor ve birbiriyle çelişen kısıtlamaların zengin çeşitliliğini yansıtıyor.

NK ailesinde engebeli uyumluluk sahaları konusunu ikinci bölümde gelişigüzel karmaşık epistatik kısıtlamalarla oluşan sahaları betimlemek amacıyla dile getirmiştim; önceki sayfalarda *NK* Boole oyunlarını tanımlarken bir kez daha bu konuya başvurdum, şimdi de her organizmanın N sayıda özelliğinin bulunduğu ya da bulunmadığı engebeli uyumluluk sahaları üzerine düşünürken bu konu yine karşımıza çıkıyor.

NK modelinde *N* sayıda niteliği olan bütün bir organizmada bu niteliklerin her birine, *N* sayıda girdi arasında bu niteliğin epistatik girdileri olan *K* sayıda nitelik atanıyor, ardından her bir niteliğin kendisinin ve *K* sayıdaki girdisinin bütün kombinasyonlarını göz önünde tutularak rastgele uyum başarısı katkıları atanıyor ve o niteliğe ait *N* sayıda noktanın uyum başarısı katkılarının ortalaması alınarak herhangi bir "genotipin" uyum başarısı ya da *N* sayıda niteliğe ait kombinasyon hallerinin uyum başarıları tanımlanıyor. Hatırlarsanız *N*–boyutlu Boole hiper küpü üzerinde tanımlanan uyum başarısı değerleri bize bir uyumluluk sahası veriyordu. $K = 0$ ise, her bir niteliğin kendiliğinden, bağımsız bir uyum başarı katkısı var ve bu uyumluluk sahası tek bir tepenin çevresinde yüksek düzeyde bağıntılı bir saha; $K = N - 1$ ise, saha bütünüyle bağıntısız ve çok sayıda lokal tepe barındırıyor. Bunlar dışında, genellikle *K* değeri arttıkça lokal tepe sayısı da artıyor, tepelerin yamaçları dikleşiyor ve lokal optimumların ortalama uyum başarıları düşüyor. Bütün bunlar da, *K* girdi sayısı *N* sayısına göre arttıkça birbiriyle çelişen kısıtlama sayısının da arttığını yansıtıyor. *K* değeri *N*'ye göre arttıkça bu üç özelliği göz önünde bulundurmamız gerekiyor. Göründüğü kadarıyla, şimdi ele alacağımız birlikte evrim modelinde kaosun eşiğinde asılı kalma haline ulaşmak açısından bu özellikler belirleyici önem taşıyor.

Birlikte Evrilen Türler ve Bağlantılı Çiftlerin Dans Ettiği Sahalar

S sayıda türü kapsayan bir ekosistem düşünelim. Konuyu basitleştirmek için, türlerin hepsinin homojen olduğunu, yani türe ait bütün organizmaların birbirinin aynı olduğunu varsayalım; bu durumda tür, *N* sayıda niteliğinin belli bir kombinasyonunu kapsayacaktır. *NK* sahası da homojen bir türün uyumluluk sahası olacaktır. Bu varsayım ikinci ve üçüncü bölümlerde Gillespie'ye (1983, 1984) dayanarak tartıştığımız limit duruma denk düşüyor ve uyarlanım sürecindeki bu popülasyonda mutasyon sayısının başlangıçtaki biçim ile mutant biçimler arasındaki uyum başarısı farklılıklarına göre düşük olduğunu görüyoruz. Hatırlarsanız bu koşullarda, popülasyonun avantajlı mutantlarla karşılaşması uzun zaman alıyor, ama bu karşılaşma gerçekleşince popülasyon

bir bütün olarak uyum başarısı daha yüksek bu yeni varyanta geçiyordu. Bu nedenle de popülasyonu bu gibi sınır durumlarda esas olarak homojen sayabiliriz. Daha yüksek mutasyon hızlarında ya da farklı koşullarda türler homojen olmaz. Bu modeli genişleterek, belli bir türü temsil eden popülasyonu saha boyunca dağılmış bir bulut olarak ele alıp, bu tür içinde sıklığa bağımlı ve yoğunluğa bağımlı birlikte evrilme süreçleri gerçekleşeceğini düşünebiliriz.

Birlikte evrilen bir sistemde her türün uyum başarısını da, uyumluluk sahasını da diğer türlerin fonksiyonu olarak ele almak gerekiyor. Bu da çoğu zaman bir türün engebeli uyumluluk sahasıyla diğer türlerin sahalarını bağlantılandırmayı, böylece bir türün attığı uyarlanımsal adımın diğer türlerin uyumluluk sahalarına yansımasını ve bu sahalar üzerinde şu ya da bu ölçüde derin etkiler bırakmasını sağlamayı gerektiriyor. Zaman içinde her tür kendi sahasında tepeye doğru tırmanışa geçecek ve bunun sonucunda ekolojik komşularının sahalarını deforme edecektir. Bir türün atacağı böyle her adım komşularının her birinin kendi sahalarında ulaşacakları uyum başarılarını artırarak ya da azaltarak, bu komşuların gerçekleştirebilecekleri uyarlanımsal tırmanışların seyrini değiştirecektir.

NK modeli bağlamında sahalar arasında doğal yoldan bağlantı kurmak için, birinci türe ait her bir niteliğin epistatik bağlantılarla *K* sayısıyla ifade ettiğimiz diğer tür içi niteliklere ve ikinci türe ait olan *C* değeriyle ifade ettiğimiz niteliklere bağımlı olduğunu kabul edeceğiz. Konuya daha genel yaklaşırsak, *S* sayıda türün bulunduğu herhangi bir ekosistemde, birinci türün her bir niteliği *K* sayıda tür içi niteliğe bağımlı olacağı gibi, etkileşim içinde olduğu *S* sayıda türün her birinin *C* sayıda niteliğine de bağımlı olacaktır. Ayrıca doğal olarak bu ilişkilerin simetrik olduğunu varsaymak gerekecektir. Birinci tür ikinci türün yaşam alanı (niş) içindeyse, bu ikinci tür de birinci türün yaşam alanı içinde olduğunu gösterecektir.

Birinci türde, ikinci türdeki niteliklerin her biriyle bağlantılı olan *C* sayıda niteliğin etkisini temsil edebilmek için, ikinci türün sahalarını tanımlayan uyum başarısı tablolarını genişletiyoruz ve bunlara bu *C* niteliklerini de dahil ediyoruz. Bu durumda modelde ikinci türün içsel nitelikleri olan *K* niteliklerinin her bir kombinasyonuna ve birinci türün *C* niteliklerinin bütün kombinasyonlarına, ikinci türdeki *N* niteliğin her birine için 0,0 ile 1,0 arasında rastgele bir uyum başarısı atayacağız. Kısacası, ikinci türe ait rastgele uyum başarısı tablosunu her bir nitelik açısından genişleterek, söz konusu niteliğin hem içsel epistatik *K* girdilerine, hem de birinci türden gelen dışsal epistatik *C* girdilerine bakmasını sağlayacağız. Bu genişletilmiş tablolarda, ikinci türün uyumluluk sahası, birinci türün kendi uyumluluk sahasında o anda bulunduğu yerin fonksiyonu olarak gösterilmiş oluyor. Dolayısıyla, birinci tür uyarlanım yaşadıkça, hem ikinci türün uyum başarısını hem de ikinci türün uyumluluk sahasını değiştiriyor. Öte yandan, birinci türün her bir niteliğinin ikinci türün *C* sayıdaki nitelikleriyle bağlantılı olması ve birinci türün *N* sayıdaki nitelikle-

rine ait uyum başarısı değerlerinin de benzer şekilde genişletilmesi gerekiyor. Bu işlemlerle iki saha birbiriyle bağlantılanıyor; her bir tür diğer türün yaşam alanında (nişinde) yer almış oluyor.

S sayıda türün yer aldığı bir sistemdeki etkileşimler bu türden bağlantılardan oluşan bir ağ ile temsil edilebilir. Etkileşimleri böyle temsil ettiğimizde şunları seçme olanağına kavuşuyoruz: (1) bir türle bir diğer türe ait niteliklerin her biri arasında bağlantı kuran *C* niteliklerinin sayısı ve her birinin kimliği, (2) *S* içinde diğer her bir türle bağlantı kuran tür sayısı ve bunların kimlikleri, (3) ekosistemdeki *S* ile ifade ettiğimiz tür sayısı.

Tartışmanın ilk bölümünde bir *S* tür sisteminde her türün diğer bütün türlerle doğrudan bağlantılı olduğunu varsayacağım. Bu en zengin bağlantı tarzının gerçekçi olmadığı açık. Besin ağlarının hiyerarşik yapısını araştıran çok geniş bir literatür var (Pimm 1982). Bir bakıma, bütünüyle bağlantılı bir ekosistem belki de birlikte evrilme süreci açısından gerçekleşebilecek en kötü senaryo. Daha sınırlı bir ağda bağlantı sayısı daha az olacak ve her bir bağdaş "dansıyla" daha az sayıda komşusunu doğrudan etkileyecektir. Bu sınırlı ağ durumuna aşağıda geri döneceğim.

Öte yandan ikinci bir en kötü senaryoyu daha ele alacağım; bu kez bir *S* türleri ekosisteminde türler arasında hiçbir benzerlik yok, dolayısıyla birinci türün ikinci tür üzerindeki ve üçüncü türün ikinci tür üzerindeki etkileri rastgele atanıyor. Gerçek yaşamda tilkinin gözünde evcil tavşanla yabani tavşan arasında herhangi bir fark olmayabilir. Türler arasındaki benzerlikler de, bir türün etkileşim içinde olduğu türler *arasında birbirinden önemli ölçüde farklı olanların sayısını* azaltmak şeklinde düşünülebilir.

Ayrıca önce ekolojik bakış açısından naif sayılabilecek bir durumu, birlikte uyarlanım sürecindeki bağdaşların her birinin diğer bütün bağdaşlarla her an etkileşim içinde olduğu bir durumu ele almak istiyorum. Bir sonraki bölümde bu *NK* birlikte evrim modelini daha formel bir ekolojik bağlama genişleteceğim ve türlerin birbirleriyle bildiğimiz Lotka–Volterra denklemler sınıfıyla bağlantı kurduğu popülasyonlar tarafından temsil edildiği modeli ele alacağım ve bu modelle hem belli bir tür içi yoğunluğa bağlı inhibisyonu yansıtan popülasyon büyümesini inceleyeceğim, hem de türler arası karşılıklı yarar ya da rekabet çerçevesindeki etkileşimleri ele alacağım. Bu bölümde varılan sonuçlar bu popülasyon modelleri açısından da geçerliliğini koruyor.

Birlikte Evrilme Süreci Sahanın Engebeliliği ve Sahalar Arasındaki Bağlantılarla Ayarlanıyor

Birlikte evrim konusunu oyun teorisi çerçevesinde araştırma çabalarında kullanılan modellerde henüz kapsanmayan üç sorun var: birlikte evrilen bağdaşlara ait sahaların istatistiksel engebeliliği, bu sahalar arasındaki bağlantıların zenginliği ve bu özelliklerin birlikte evrim açısından önemi. Oysa bunların ko-

nuyla ilgili çözüm bekleyen başlıca sorunlar olduğu açık. *NK* modeli engebeliliği ayarlanabildiği gibi, bağlantı zenginliği de ayarlanabilen sahalar sunuyor ve bu faktörlerin birlikte evrim üzerindeki etkisini araştırmaya fırsat veriyor.

Birlikte evrilen sistemlerle ilgili simülasyonlarda, her türün diğer türlerin o anda içinde bulunduğu bağlamda *sırayla* adım attığı varsayımı temel alınıyor. Sırası gelen her tür rastgele bir mutasyonu deniyor ve mutant varyantın uyum başarısı daha yüksek olursa ona doğru adım atıyor; varyantın uyum başarısı daha yüksek değilse tür herhangi bir adım atmıyor. Böylece, bir türün atacağı herhangi bir adım hiç değilse geçici olarak o türün uyum başarısını artırıyor ama kendisiyle birlikte evrilen bağdaş türlerin uyum başarılarını artırabileceği gibi azaltması da mümkün. Bu rastgele dinamikler yanında, iki seçeneği daha ele alacağız. Uyum başarısının daha yüksek olmasını temel alan dinamiklerde her bir tür sırası gelince kendisinin bütün tek mutant varyantlarını inceliyor ve uyum başarısı daha yüksek varyantlar varsa bunlardan rastgele herhangi birini seçiyor. Açgözlü dinamiklerde ise her bir tür sırası gelince kendine ait uyum başarısı en yüksek tek mutant varyantı seçiyor.

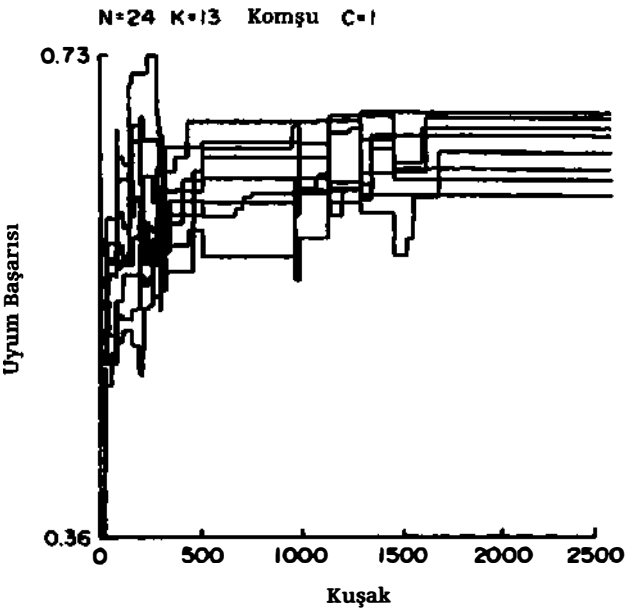
Nash Dengeleri

Bu gibi birlikte evrilme süreçlerinde genellikle iki davranış mümkün. Ya bağdaşlar dans etmeye devam eder ya da bağlantılı sistem belli bir kalıcı hale ulaşır ve bu kalıcı halde her bir bağdaşın lokal optimumu *C* bağlantıları aracılığıyla diğer bütün bağdaşların lokal optimumlarıyla uyumlu olur. Böyle bir kalıcı hal, saf–stratejili Nash dengesinin halen tartıştığımız bağlamdaki bir "benzerini" oluşturuyor. "Benzeri" sözcüğünü kullanmamın nedeni şu. Asıl Nash dengesinde her bir failin her an atabileceği adımlardan herhangi birini seçebileceği varsayılıyor. Bizim tartışma çerçevemizde bu geniş seçenek yelpazesi her bir türün her an mevcut genotipini, 2^N sayıdaki diğer genotip olanaklarından herhangi biriyle değiştirmesine denk düşüyor. Her bir türün her an tek bir genini ya da özelliğini mutasyonla değiştirebileceğini varsayarken, bunu türün lokal olarak erişebileceği alternatif genotip ya da eylem yelpazesiyle kısıtlamış oluyorum. Karşılaşacağımız kalıcı haller de aynı şekilde kısıtlı. Bu bölümün kalan sayfalarında, "Nash dengeleri" terimi kullanıldığında, bunların mutant arayışı yelpazesi çerçevesindeki dengeler olarak anlaşılması gerekiyor.

Dikkat edilmesi gereken ikinci bir nokta var. ESS kavramıyla Nash dengesi kavramı biraz daha inceltilmiş oluyor ve söz konusu popülasyonda *başlangıçta düşük sıklıkta* olan bir mutant tarafından işgal edilemezlik durumu analiz ediliyor. Burada temel aldığım bütün popülasyonun bir anda uyum başarısı daha yüksek bir varyanta geçtiğini varsayan basitleştirilmiş dinamiklerde, işgal edilebilirlik meselesini analize dahil etmiyorum. İşgal edilebilirlik kavramını da kapsayan başlangıçtaki daha tam popülasyon dinamiği analizleri (bunlara döneceğiz), daha basit dinamiklerle elde edilen sonuçları doğruluyor.

Gerçekleştirdiğimiz simülasyonlarda bağımsız bir *NK* sahasındaki tek bir organizma olarak modellenen birlikte evrilen tür çiftleri incelendi. Ayrıca, daha büyük sayıda *S* türlerini kapsayan simülasyonlara da başvuruldu. En önemli ilk sonuçlardan biri Nashı dengelerine rastlanmış olması. Bu beklenen bir durum değildi, çünkü her türün evrim süreci 2^N genotipi kapsar. Bir *S* türleri sistemine ait ortak strateji uzayında bu genotiplerin çarpımı temsil edilir.

Şekil 6.2'da 2500 kuşak boyunca birlikte evrilen sekiz tür görülüyor. Bu da her türün her bir noktasının o tür içindeki 13 başka noktanın ve diğer yedi türün birer noktasının epistatik etkisine maruz kalması demek. Her tür sekiz kuşakta bir sırası gelince rastgele bir mutasyonu deniyor ve denemeyi yapan türün yeni genotipe geçmesi için, diğer yedi türün mevcut genotipleri bağlamında bu yeni genotipin türün eski genotipinden daha yüksek bir uyum başarısı elde etmesi gerekiyor. Her kuşakta, her bir türün kendi genotipi ve bağdaşlarının genotipleri bağlamında, bütün türlerin uyum başarıları yeniden hesaplanıyor. Görüleceği gibi, ilk birkaç yüz kuşakta bu tür kümesinin ortalama uyum başarısı önce hızla, ardından da daha yavaş artıyor. Giderek herhangi bir değişikliğin yaşanmadığı uzun dönemler gözlemliyoruz; bu da uyum başarısı arttıkça her bir bağdaşın uyum başarısı daha yüksek bir varyanta ulaşmak için bekleme süresinin uzadığını gösteriyor. Bununla birlikte, seyrek olarak birçok türde tek bir bağdaş tarafından tetiklenen ani değişiklik atılımları da görüyoruz. Yaklaşık 1600 kuşak sonra, diğer türlerin değişmemesi koşuluyla her bir türde lokal uyum başarısının bütün tek mutant varyantlardan daha yüksek olduğu bir Nash dengesiyle karşılaşıyoruz.



Şekil **6.2** *Her biri bir NK sahasıyla yönetilen sekiz türün birlikte evrimi. Her bir türün N sayıda niteliklerinin her biri diğer yedi türün her birinin C = 1 niteliğinden etkileniyor. Sistem 1600'üncü kuşak dolaylarında bir kalıcı hale ulaşıyor. Seçilimin olmadığı koşullarda ortalama uyum başarısının 0,5 olduğuna dikkat edilmeli.*

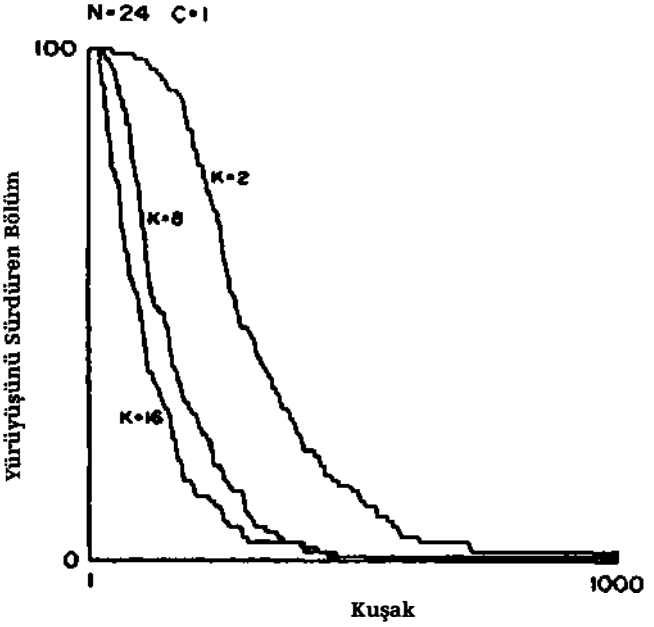
Nash Dengeleriyle Karşılaşmak İçin Bekleme Süresi

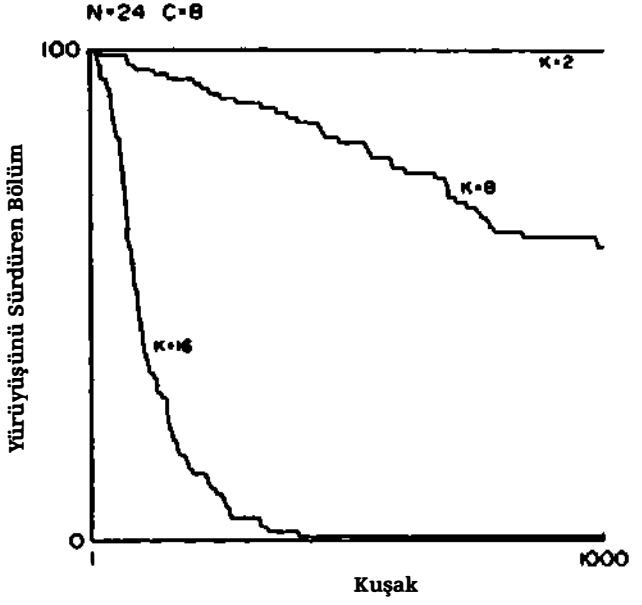
N, *K* ve *C* parametrelerinin Nash dengesine ulaşmak için bekleme süresini nasıl etkilediğini araştırmak için iki türü kapsayan simülasyonlar yapıldı. *N*, *K* ve *C*'nin her bir değeri için birlikte evrilen 100'er çifti kapsayan süreçler başlatıldı. Bu simülasyonlarda kuşaklar ilerledikçe, birlikte evrilen çiftlerin giderek artan bir bölümünün Nash dengesine girmesi ve evrilme sürecinin durması bekleniyor (Şekil 6.3). Şekil 6.3'te dikkat edilmesi gereken başlıca nokta, *K* değeri *C*'ye göre artarken bir Nash dengesine rastlamak için bekleme süresinin *kısalması*. Bu da, sahalarda engebelilik arttıkça (*K* arttıkça), Nash dengesine rastlamak için bekleme süresinin kısaldığı anlamına geliyor. Bekleme süresindeki bu kısalma, sabit bir *N* değerinde *K* değeri arttıkça *NK* sahalarındaki lokal optimum sayısının da arttığı anlamına gelebilir. $K > C$ olduğunda Nash dengeleri hızla oluşuyor. $K < C$ olduğunda da Nash dengeleri oluşuyor, ama ortalama bekleme süresi çok uzuyor. Kısacası, birlikte evrilen iki tür için kabaca $K = C$'nin bu iki rejimi birbirinden ayıran çizgi olduğunu söyleyebiliriz.

Benzeri çalışmalarda *K* ve C değerleri sabitken N değerinin artması durumunda Nash dengesine ulaşmak için bekleme sürelerinin uzadığı görülüyor ve bunun lokal optimumların yoğunluğundaki azalmayla açıklanabileceği düşünülüyor. *N* parametresi birlikte evrilen varlıkların karmaşıklık düzeyini gösteren kaba bir ölçüt olduğu için, bu sonuçlar uyarlanım sürecindeki karmaşık sistemlerde genel bir ödünleşme durumuna işaret ediyor: Karmaşıklıktaki artışın avantajları olabilir, ama bunun bedellerinden biri Nash dengesine ulaşmak için bekleme sürelerinin uzaması olabilir.

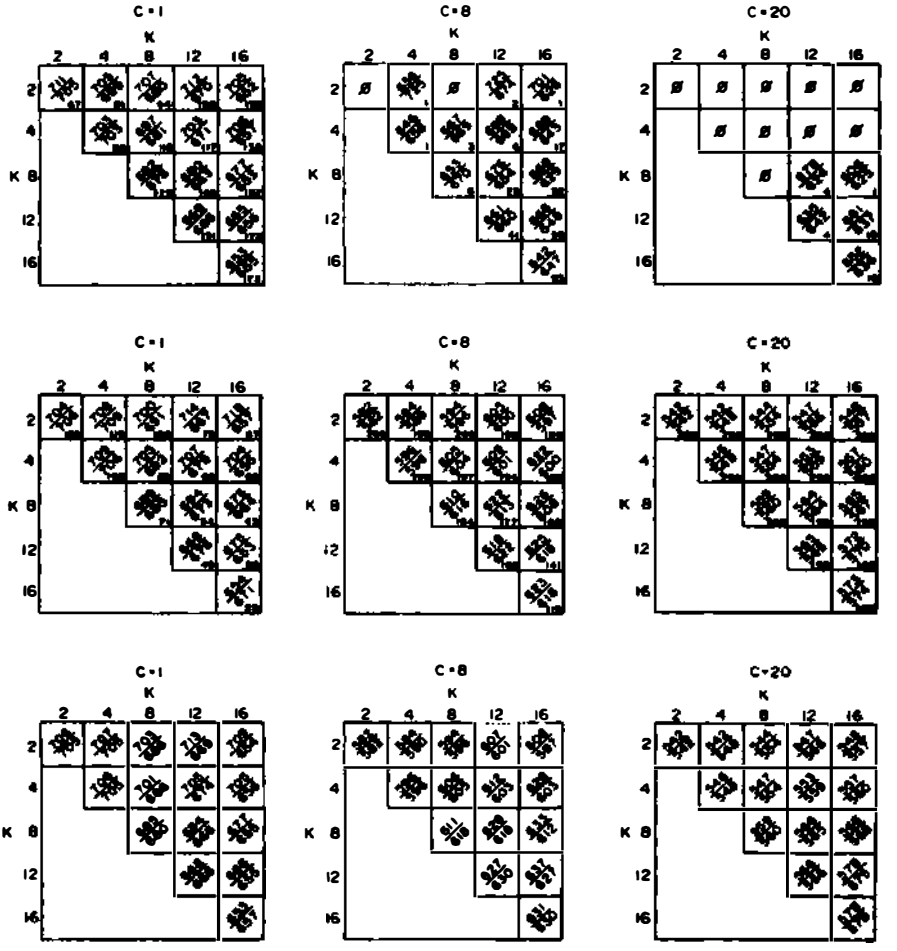
Farklı K Değerleri Olan İki Tür Etkileşirken Birlikte Evrilme

Bağdaşların engebelilik düzeyi farklı olan sahalardaki birlikte evrilme süreçlerinin sonuçlarını incelemek de hayli ilginç bir alan. Şekil 6.4'te *C* değerlerinin 1, 8 ve 20 olduğu koşullarda *K* değerleri 2, 4, 8, 12 ve 16 olan tür çiftlerinin incelendiği simülasyon sonuçları bildiriliyor. Bu üç *C* değeri, *K* değerlerinin altında, ortasında ve üzerinde olmak üzere seçildi. Her bir parametre değerleri kümesi için birlikte evrilen 200 tür çifti ele alındı ve 250 kuşak boyunca evrilmeleri sağlandı. Bu süre içinde bir Nash dengesiyle bazen karşılaşıldı bazen de karşılaşılmadı. Böylece 250 kuşak sonra 200 çiftin bir bölümü Nash dengesine ulaşmışken, bir bölümünde birlikte evrilme süreci devam ediyordu.





Şekil **6.3** *Birlikte evrilen 100 tür çiftinin kuşaklar boyunca henüz bir Nash dengesine ulaşamayan ve yürüyüşünü sürdüren bölümü.*



Şekil **6.4** *İki yüz tür çiftinin 250 kuşak boyunca birlikte evrimi. Simülasyonlarda farklı C ve K değerleri temel alındı. Her durumda N = 24'tü ve dinamikler rastgele seçilmişti. Üst sıradaki üç şekil Nash dengeleriyle karşılaşılan durumlara denk düşüyor. Her bir hücrede üç sayı var. Kesrin payında sırada temsil edilen oyuncunun ortalama uyum başarısı veriliyor. Paydada ise sütunda temsil edilen oyuncunun ortalama uyum başarısı gösteriliyor. Sağ alt köşedeki sayı da 200 çiftten kaçının bir Nash dengesine ulaştığını gösteriyor. Orta sıradaki şekillerde 250 kuşak boyunca herhangi bir Nash dengesiyle karşılaşılmayan durumlar gösteriliyor. Her bir hücredeki üç sayı üst sıradaki şekillerle aynı, ama uyum başarısı değerleri bu kez son 85 kuşağın ortalama uyum başarısına denk düşüyor. Her kuşakta rastgele bir mutant denendi; tür yalnızca bu varyantın uyum başarısı daha yüksekse o varyanta geçiyordu. Alt sıradaki üç şekilde her bir hücrenin uzun süreli toplam uyum başarısı ortalaması gösteriliyor; bu değerler üst ve orta sıradaki şekillerdeki hücre değerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı.*

Şekil 6.4 bir dizi ilginç özelliği ortaya çıkarıyor:

1. Bütün *K* değerlerinde *C* arttıkça, 250 kuşakta Nash dengelerine ulaşan birlikte evrilen çift oranı azalıyor. Tersine, herhangi bir sabit *C* değerinde *K* arttıkça Nash dengelerine ulaşan birlikte evrilen çift oranı artıyor. Bu bizi bir kez daha Şekil 6.3'teki fenomene götürüyor: Yüksek *K* değerleri daha engebeli sahalara yol açıyor ve Nash dengeleriyle karşılaşma süresi kısalıyor.
2. $C > 1$ olduğunda Nash dengesindeki uyum başarısı bağdaşların salınım halinde olmaya devam ettikleri durumdaki uyum başarısının üzerine çıkıyor.
3. *C* arttıkça, her iki bağdaşın Nash dengesine ulaşmadan önceki salınımlı döneme ait uyum başarıları birlikte evrilen bütün *K* değerlerinde azalıyor. Nash öncesi uyum başarısı değerlerinde gözlemlenen bu azalmanın yüksek *C* değerlerinde bir bağdaşın tek bir adımının diğer bağdaşın beklenen uyum başarısında sert bir düşüşe neden olmasına bağlı olduğu tahmin ediliyor.
4. *C* değeri yüksek olduğunda ($C = 20$), *K* değerleri yüksek olan oyuncularda Nash dengesine ulaşmadan önceki salınımlı döneme ait ortalama uyum başarıları, *K* değerleri düşük olan oyunculardan daha yüksek oluyor. Daha da çarpıcı bir bulgu da, sabit bir *K* değeri olan ikinci bir oyuncu karşısında oynama durumunda, birinci oyuncunun kendi *K* değerini yükselterek salınım dönemindeki ortalama uyum başarısını artırması. Yani, $K = 4$ değeri olan bir oyuncunun $K = 2$ girdisi olan bir oyuncu karşısındaki başarısı, kendisi de $K = 2$ değerine sahip olan bir oyuncuya göre daha yüksek oluyor, $K = 8$ değerine sahip olan oyuncu daha da başarılı oluyor ve bu böylece devam ediyor.
5. Yine çok dikkat çekici bir bulgu da, *C* değerinin yüksek ($C = 20$) olması durumunda, Nash öncesi salınımlı dönemde *K* değerleri düşük olan oyuncuların K değeri daha yüksek bir tür karşısında oynamaları durumunda daha yüksek uyum başarısı ortalamalarına ulaşmaları. Yani, $K = 2$ değeri olan bir oyuncunun $K = 4$ olan oyuncu karşısındaki uyum başarısı, kendisi gibi $K = 2$ değeri olan bir oyuncu karşısında elde edeceği başarıdan daha yüksek oluyor. $K = 2$ olan oyuncu $K = 16$ değerine sahip olan oyuncu karşısında daha da başarılı oluyor. Dolayısıyla, *C* değerinin yüksek olması durumunda, bağdaşlardan birinin *K* değerini yükseltmesi birlikte evrilen her iki bağdaşın da işine yarıyor.
6. Göründüğü kadarıyla $C = 1$ olduğunda bu eğilim tersine dönüyor. Bu da, salınımlı dönemde K değerleri düşük oyuncuların K değerleri daha yüksek olan oyunculardan daha başarılı olabilecekleri anlamına geliyor.
7. Nash dengeleriyle karşılaşıldığında, her bir *C* değeri açısından bakıldığında, K değeri düşük oyuncuların uyum başarısı, K değeri daha yüksek

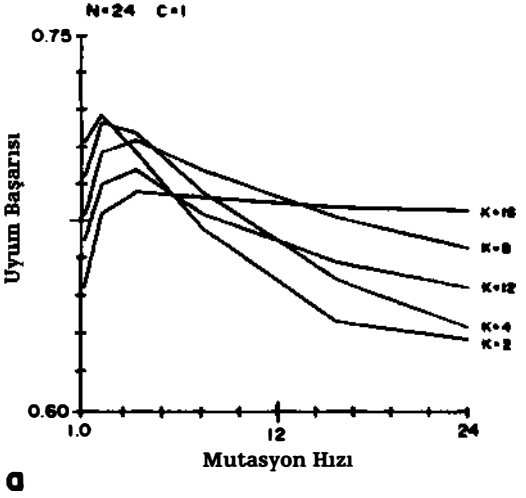
olan oyunculardan açıkça daha yüksek ve aslında bulgular bunun kabaca *C* değerinden bağımsız olabileceğini düşündürüyor.

8. Son olarak da, *C* değeri yüksekse, toplam uyum başarısı ortalaması *K* değerinin yüksek olması durumunda en yüksek düzeye ulaşıyor. *C* değeri düşükse, toplam uyum başarısı ortalaması en yüksek düzeylere *K* değeri düşük olduğu zaman çıkıyor. Bu da, birlikte evrilen sistemlerdeki ayarlamalarla *K* değeri *C* değerine eşitlenebilse uyum başarısının artacağını gösteriyor; daha genel ele alırsak, *K* ve *C* değerlerinin ikisi de evrilebilir durumda oldukları zaman daha yüksek uyum başarılarına ulaşılması mümkün.

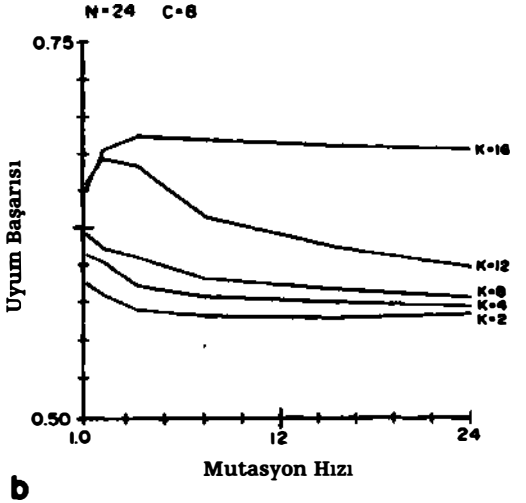
Benzeri çalışmalar uyum başarısı daha yüksek ve açgözlü dinamikler temelinde de yürütüldü. Sonuçların esas olarak aynı olduğu görüldü. Dikkat çekici bir fark açgözlü dinamikleri ilgilendiriyordu. Bu durumda, diğer türlerle birlikte ele alınan bağlamda herhangi bir genotip için, uyum başarısı en yüksek benzersiz bir tek mutant varyant olduğunu görüyoruz. Yani her bir tür belirlenimci bir oyunda sıra kendine gelince oynarsa, bir sonraki benzersiz bir genotipe dönüşüyor ve birlikte evrilen türler kümesi *S* ile ifade edilen genotiplerin hepsini kapsayan uzayda yinelenen bir döngüye girebiliyor. $K < C$ olduğunda bu türden periyodik çekicilere oldukça sık rastlanıyor.

Yukarıdaki analizde, birlikte evrilen türlerin her birinde tek bir noktanın, genin ya da niteliğin mutasyonu temel alınıyor. Şekil 6.5'te giderek engebeliği artan sahalarda mutasyon hızı arttıkça ya da daha doğru bir ifadeyle birlikte evrilen tür çiftlerinde her bir türde rastgele mutasyon geçiren nitelik sayısı 2, 4, 8, 16 ve 24'e çıktığında birlikte evrimin sonuçları görülüyor. Eşzamanlı mutasyon geçiren gen sayısı arttıkça, sabit bir sahadaki lokal optimum sayısı düşüyor; bu da birlikte evrilen çiftin bir lokal Nash dengesine ulaşma olasılığının düşmesi anlamına geliyor. Yani, birlikte evrilen çiftte gözlemlenen uyum başarısı Nash dönemi öncesi uyum başarısını yansıtıyor. Şekil 6.5*a*'da bütün *K* değerlerinde mutasyon sayısı arttıkça, eşzamanlı iki ile dört arasında mutasyonda sürdürülebilen uyum başarısının maksimum düzeye çıktığı, ardından da düştüğü görülüyor. Sürdürülebilen uyum başarısında en fazla azalma küçük *K* değerlerinde ortaya çıkıyor; büyük K değerlerinde azalmalar daha az belirgin. Şekil 6.5*b* ve 6.5*c*, her durumda olmamakla birlikte genellikle *C* arttıkça optimum mutasyon hızlarının düştüğünü gösteriyor. Bu sonuçlar birlikte evrilme süreçlerinde uyum başarısını koruyabilmek için, genellikle optimal –ve *genellikle düşük*– bir mutasyon hızı olabileceğini düşündürüyor.

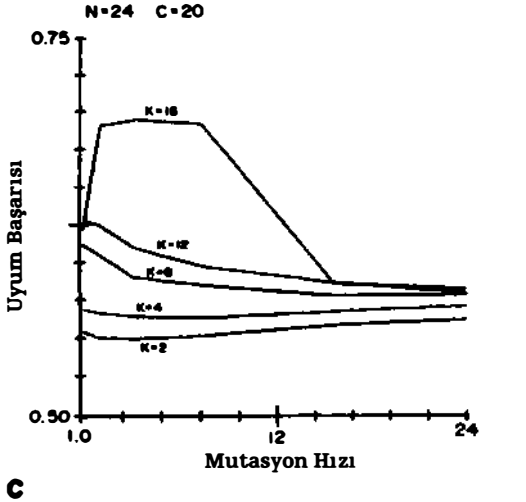
Bunlar genelde oyun teorisi bakış açısından da ilginç sonuçlar. Arayış aralığı genişledikçe (burada mutasyona uğramış nokta sayısı arttıkça) uyum başarısında gözlemlenen düşüş, sabit bir sahadaki doğal bağıntı mesafesinin ötesine geçen arayışları yansıtması yanında, diğer oyuncuların daha sarsıcı değişiklikler yaşamaları durumunda sahaların hepsinde deformasyonların ar-



a



b



c

Şekil 6.5 Birlikte evrilen türlerde mutasyon hızındaki artışın sürdürülebilen ortalama uyum başarısı üzerindeki etkileri. Birlikte evrilen türlerin ikisinde de N = 24 genden l, 2, 4, 8, 16 ya da 24'ü her an rastgele mutasyona uğruyor. Şekilde 250 birlikte evrim adımından son üçünde mutasyon hızına göre, ortalama uyum başarısı gösteriliyor. Dikkat edilirse, K değerlerinin çoğunda, sürdürülebilen uyum başarısı artıyor ve iki ile dört mutant arayışı aralığında maksimum düzeye çıkıyor. K değerlerinin çoğunda daha yüksek mutasyon hızlarında sürdürülebilen uyum başarısı düşüyor.

tabileceğini de düşündürüyor. Bu da bir türün tepeye tırmanmaya çalışırken birçok noktayı değiştirme yoluyla büyük bir değişikliğe yol açması durumunda, bu değişikliğin türün bağdaşlarının sahalarında sarsıcı deformasyonlara neden olduğunu ve bütün bağdaşların uzun süreli uyum başarısını düşürebileceğini gösteriyor. Oyuncuların hepsinin her an herhangi bir adımı atabileceklerini varsayan genel oyun teorisi çerçevesinde bu fikirler geçerli olmaz. Öte yandan bu fikirler arayışın bir maliyeti olduğu ve bir oyuncunun kendi strateji uzayında aldığı mesafenin diğer oyuncuların kazanç sahalarındaki deformasyonlarla ilişkili olduğu her durumda, örneğin her oyuncunun yalnızca kendi lokal strateji uzayında arayış yapabileceği bağlamlarda geçerli olabilir. Biyolojik evrimde gördüğümüz gibi, bu gibi bağlamlarda miyop adımlar, miyop olmayan adımlardan daha uzun süreli uyum başarılarına ya da kazançlara yol açabilir.

Birlikte Evrim Parametrelerinde Birlikte Evrim Dinamiği Olanakları

Gördüğümüz sonuçlardan bir dizi şaşırtıcı anlam çıkarmak mümkün. Bunların hepsi birlikte evrilen türleri kapsayan sistemlerde bu birlikte evrimi yöneten parametrelerin ortaklaşa ayarlanabileceğine işaret ediyor. Temel parametreler –*N*, *K*, C ve *S*– seçilim altında işbirliği yaparak sahaları arasında bağdaşların etkili bir şekilde birlikte evrilebileceği bağlantıların kurulduğu, birlikte evrilen sistemlerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Eğer bu mümkünse, bu basit bir konu olmanın çok ötesine geçecektir; çünkü bu durumda birlikte evrim son derece düzensiz bağlantılı sahaların birikmesine yol açabilir ve artık hiçbir bağdaşın sistemler uzayındaki ortalamanın hayli üzerine çıkan ve seçilim olmaksızın bile erişilebilen bir uyum başarısını sürdürmesi mümkün olmaz. Bu konuları önce bütünüyle bağlantılı ekosistemler açısından tartışacağım. Daha sonra da bir ekosistem ağında, her bir türün az sayıda komşu türle etkileşim kurduğu yapılandırılmış ekosistemleri ele alacağım.

Öncelikle, pekâlâ birlikte evrilen bağdaşların birlikte evrim kapasitesini optimize etmek için, *K* değerinin *C* değeriyle eşleştirildiği seçilim süreçleri olabilir. Örneğin, *K* değerinin *C*'ye göre düşük olduğu zaman artması, *C*'ye göre yüksek olduğu zaman da düşmesi "gerekli" olabilir. Şekil 6.4'te gösterildiği gibi, her bir türün rastgele mutasyonları denediği ve o varyantın uyum başarısı daha yüksekse ona geçtiği biyolojik açıdan en inandırıcı durumda, *C* değeri *K* değerinden yüksek olan her oyuncu kendi *K* değerini artırarak uyum başarısını yükseltebilir. *C* yüksek olduğunda *K* değerini artırmanın iki yararlı etkisi var. Birincisi, yüksek *K* değerlerinde Nash dengelerine daha sık ulaşılır ve uyum başarıları önceki salınımlı döneme göre daha yüksektir. İkincisi, önceki salınımlı dönemdeki uyum başarısı da, düşük *K* değerlerinin olduğu durumlara göre daha yüksek olur. Bu da her oyuncu için *C* değerinin yüksek

olduğu ortamlarda kendi *K* değerini yükseltmenin avantajlı olduğu anlamına gelecektir. Belki de bunun kadar dikkat çekici bir durum da, biyolojik açıdan akla uygun olan rastgele mutasyonların gerçekleştiği koşullarda (Şekil 6.4), bir tür için böyle bir adım atmanın *ikinci türe de yardım etmesi*. Böylece her birinin Nash öncesi uyum başarısı yükselir ve Nash dengelerine daha sık ulaşırlar. Tersine, *K* değerinin *C* değerinden daha yüksek olduğunu düşünelim. Bu durumda Şekil 6.3 ve 6.4'te açıkça görüldüğü gibi, Nash dengeleriyle çok çabuk karşılaşılacaktır. Görüldüğü gibi, *K* değerinin yüksek olması durumunda Nash öncesi salınımlı dönemdeki uyum başarısı daha az önemli oluyor; Nash dengelerindeki uyum başarısı ise daha çok önem kazanıyor. Ama *K* değerleri düşük olan oyuncuların Nash dengelerindeki lokal optimumları, *K* değerleri yüksek olan oyuncularınkilerden daha yüksek olacaktır. Bu durumda da, *K* değeri *C*'ye göre fazla yüksekse, *K* değerini düşürmek daha avantajlı olabilir. Kısacası, birlikte evrilen türlere böyle grup düzeyinde bakıldığında, *C* değerini göz önünde tutarak *K* değerini ayarlamak türün bütününe seçici bir avantaj sunabilir. Bu sağlandığında, sabit bir *C* değerinde hızla Nash dengeleriyle karşılaşılacak ve yüksek uyum başarısı sağlanacaktır; bu koşullar da bütün Nash öncesi dönemlerde ortalama uyum başarılarının optimum düzeyde olmasına fırsat verecek, ortalama süreleri kısaltacak ve ulaşılan Nash optimumlarının uyum başarılarını maksimum düzeye çıkaracaktır.

Yukarıdaki analizin temelinde türün bütünü açısından *K* değerini yükseltmenin avantajlı olduğu düşüncesi yatıyor. Grup seçilimi mekanizmalarını önermiş olmaktan kaçınmak için, türün *tek tek üyelerini* etkileyerek, o türün üyelerinde, buna bağlı olarak da bu türle bağlantılı ekosistemde *K* değerlerini yükseltebilecek seçilim koşullarını araştırmamız gerekiyor. *NK* modeli çerçevesinde, *K* değerindeki bir değişikliği doğal olarak belli nitelikler ya da genler arasındaki epistatik bağlantıları değiştirerek, söz konusu nitelik ya da genin dayandığı epistatik girdi sayısının bir artmasına ya da bir azalmasına yol açan bir mutasyon olarak ele almak gerekiyor. Yani, *K* değerinin evrilmesine fırsat vermemiz gerekiyor. Bu çerçevede, *K* değerini artıran bu gibi mutasyonların sonuçlarını ifade etmenin doğal yolu, uyum başarısı tablosunu o nitelik açısından genişleterek tabloda hem yeni niteliğin ham de başlangıçta ele aldığı *K* niteliklerinin gösterilmesidir. Yeni bağlantının gerçekleştiği mevcut genotip çerçevesinde bu yeni epistatik bağlantı mevcut genotipin uyum başarısını artırabilir ya da azaltabilir. Bu durumda da bireysel düzlemdeki seçilimle bir genetik lokusta *K* değerinde gerçekleşen artışın bütün popülasyona yayılmasını mümkün kılacak üç yol düşünebiliriz:

1. Oluşan yeni epistatik bağlantı genotipin uyum başarısının artmasını, seçilmesini, bunun sonucunda da yayılmasını sağlar.
2. Yeni epistatik bağlantı nötre yakındır ve popülasyonda rastgele sürüklenmeyle yayılır.

3. Yeni bağlantı mevcut genotipin uyum başarısı üzerinde doğrudan etkili olmakla kalmaz, aynı zamanda *bireyin ve soyundan gelenlerin kapsayıcı uyum başarısını* da artırır. Bu uzun dönemli etki, aynı soydan gelenlerin birlikte evrilerek uyum başarılarının artmasına bağlıdır; bu artış da Nash öncesi salınım döneminde hızla Nash dengeleri bulma ve daha yüksek uyum başarısına ulaşma olasılığının artması sayesinde mümkün olmaktadır.

Bütün bunlar bir ekosistemde *C*'ye göre *K* değerini optimize ederek, bağdaşların yüksek bir ortalama uyum başarısını sürdürmesine olanak veren bir birlikte evrim dinamiğini akla getiriyor.

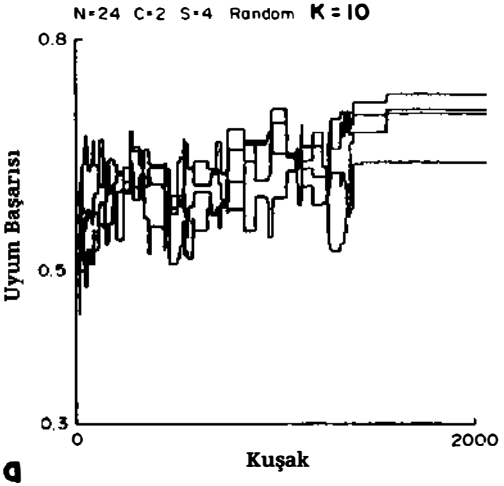
Şimdi de bağlantılı ekosistemde bütün türlerin (*S*) birlikte evrimini ele alalım. İlk bakışta sürecin tür sayısını sınırlama eğilimi doğrultusunda ilerleyeceğini kolayca görebiliriz (ama aşağıda bu konuyu yeniden ele alacağız). (*K*) ve (*C*) bağlantıları sabit olan bağlantılı sahaları ele alalım. Her bir türün diğer türlerle *C* bağlantılı olduğu varsayımı temelinde *S*'i artıralım. $K > S \times C$ olduğunda, birlikte evrilen bütün bağdaşlar hızla Nash dengesine ulaşırlar. $K < S \times C$ olduğunda ise, birlikte evrilen bağdaşlar uzun süre bir Nash dengesine ulaşamazlar. Nash dengesine ulaşmak için ortalama bekleme süresi ile *K*, *S* ve *C* arasındaki ilişkinin tam olarak bilinmediğini vurgulamak istiyorum. Genel bir yol gösterici olarak $K = S \times C$'yi bu iki rejim arasındaki kaba ayrım çizgisi olarak ele alabilirim.

Şekil 6.6'da üç *S* değeri için sayısal sonuçlar gösteriliyor. Şekil 6.6*a*'da, $S = 4$ sayıda tür birlikte evriliyor. Bu nedenle her bir tür diğer dört türün her birinden kendi genlerine gelen $C = 2$ girdiyi hissediyor. Öte yandan her bir tür rastgele mutasyon geçiriyor ve uyum başarısı daha yüksek bir varyant bulmaya çalışıyor. İki bin kuşaktan sonra, ortalama uyum başarısı artıyor ve dört tür de Nash dengesine ulaşıyor. Şekil 6.6*b* ve 6.6*c*'de tür sayısı önce 8'e, ardından da 16'ya çıkıyor. Şekilde tür sayısının 8 ve 16 olması durumlarında 2000 kuşak için veriler gösterilmektedir. Bu durumlarda 8000 kuşak boyunca herhangi bir Nash dengesine ulaşılmamıştır.

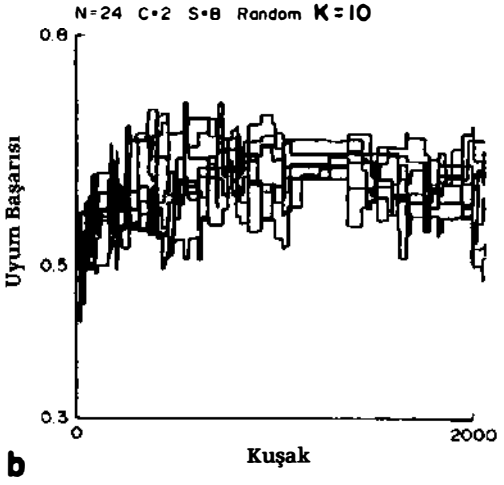
Şekil 6.6'da şunlara dikkat edilmeli:

1. Tür sayısını gösteren *S* arttıkça, Nash dengesine ulaşmak için bekleme süresi artıyor.
2. *S* arttıkça, birlikte evrilen bağdaşların ortalama uyum başarısı azalıyor.
3. *S* arttıkça, birlikte evrilen bağdaşların ortalama uyum başarılarındaki dalgalanma çarpıcı boyutlarda artıyor.

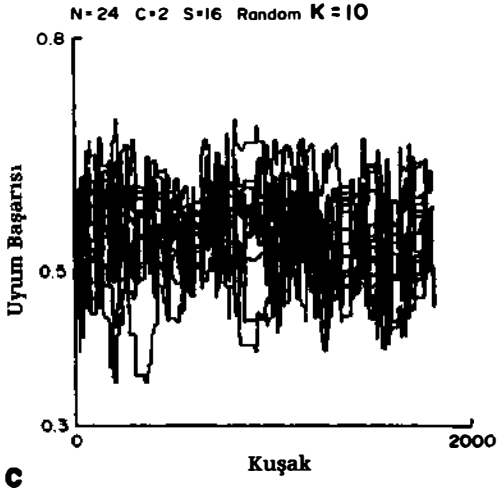
Görüldüğü gibi, tür sayısının dört olduğu durumda ortalama uyum başarısı hızla artıyor ve oldukça yüksek düzeylerde Nash dengeleri doğuruyor. On altı türlü durumda, bütün sistem ortalama bir uyum başarısı değeri olan 0,5'in biraz üstünde dalgalanıyor ve 0,4 düzeyinin altına doğru çarpıcı dalışlar gözlemleniyor.



a



b



c

Şekil 6.6 Bir sistemde (a) dört, (b) sekiz ve (c) 16 türün birlikte evrimi. Tür sayısı arttıkça, ortalama uyum başarısının azaldığına ve uyum başarıları arasındaki farklılaşmanın arttığına dikkat edin. (b) ve (c) grafiklerinde gösterilen durumlarda 8000 kuşakta henüz Nash dengesine ulaşılmamıştır.

Bu sonuçlar sistemde karşılıklı olarak birbiriyle bağlantılı tür sayısı arttıkça ortalama uyum başarısının düştüğünü ve çok düşük uyum başarısı değerlerine doğru dalgalanmaların arttığını ortaya koyuyor. Dolayısıyla, düşük uyum başarısı değerlerine doğru dalgalanmaların şanssız türler için yokoluş olasılığını artırdığını varsayıyorsak, bu sonuçlar *S* değerinin çok yüksek olması durumunda bağlantılı ekosistemin çarpıcı dalgalanmalar yaşayacağını ve tür sayısının azalacağını, böylece *S* değerinin düşeceğini düşündürüyor. Öte yandan, *S* değeri düştükçe, ekosistem daha az kaotik davranacak ve bütün bağdaşların ortalama uyum başarıları hem Nash dönemi öncesinde hem de Nash dengelerine daha sık rastlanması sayesinde yükselecektir. Bütün sahaların birbiriyle bağlantılı olmasına ve her bir failin hareketiyle deforme olmasına karşın, sistemin geriye kalan bölümü başarıyla birlikte evrilmeye devam edecektir.

Son olarak, *C* değerinin evrilmesi durumu da ilginç. Örneğin, avlar *C*'yi azaltmaya çalışırken, avcılar bu değeri artırmaya çalışabiliyorlar. Dahası *K* açısından bakıldığında *C*'nin serbestçe değişmemesi, bunun yerine *K* değerinin az ya da çok sabit bir fraksiyonuna denk düşmesi de mümkün. Söylemek istediğim şu: bir türün üyelerinden birine ait bir niteliğin o organizmaya ait diğer niteliklerle epistatik bağlantılarının, pekala bu organizmanın diğer organizmalara ait niteliklerle olan bağlantılarından daha fazla olması pekâlâ mümkün olabilir. Ekolojik endişeleri bir yana bıraksak bile, kanımca *K* değeri *C*'den daha büyük olmalıdır.

Kısacası, belirgin bazı tereddütlerle ve öngörü niteliğindeki uyarılarla da olsa bu çerçeve bize yavaş yavaş şunu düşündürüyor: Sahaların engebeliliğini, sahalar arasındaki bağlantıları ve birlikte evrilen bağdaş sayısını belirleyen parametreler grup seçilimi olmaksızın sürekli birlikte evrilerek, yeniden ve yeniden birlikte evrilen ve başarıyla birlikte adapte olan düzenli ekosistemleri yaratıyor olabilir. Şekil 6.6*c*'nin gösterdiği gibi, bağlantılı türleri kapsayan birlikte evrim ileri adımların birikmediği kaotik dalgalanmalara yol açabildiğine göre, betimlediğimiz bu durum muazzam bir başarı olacaktır. İlle de bir Kızıl Kraliçe istiyorsanız, gelin bununla hesaplaşalım.

YAPILANDIRILMIŞ EKOSİSTEMLER VE KENDİ KENDİNE ÖRGÜTLENEN KRİTİKLİK: KAOSUN EŞİĞİNE BİRLİKTE EVRİLME

Gerçek ekosistemler bütünüyle bağlantılı değildir. Genellikle, her tür bütün diğer türler arasında bir alt kümeyle etkileşir; bu da sistemde çapı hayli geniş bir ağ yapısı oluşmasına neden olur. Şimdi de kendi sonuçlarımızı bu gibi ekosistemlere genişleteceğiz. Seçilimin birlikte evrilen sistem üzerinde etkili olarak sistemin bağlantısallığını, bunun sonucunda da dinamiklerini kontrol edebildiği varsayımı çok ilginç bir doğrultuya işaret ediyor. Birlikte evrilen ekosistemlerde, ekosistemin bazı bölümlerinin uzun süre donmuş halde kaldığı,

bu sayede donmuş bileşenin değişmediği, buna karşılık diğer türlerin birlikte evrilmeye devam ettiği bir "kendiliğinden örgütlenen kritiklik" eğilimi olduğunu varsaymak çok ilginç bir yöne işaret ediyor. Bu durumda ekosistem ağında lokal bazı noktalarda başlayarak çığ tarzında akan değişiklikler ekosistemde farklı ölçülerde yayılabilir. Bu gibi çığlar türleşme ve yokoluş olaylarını tetikleyebilir. Dahası, birlikte evrilen sistemde seçilimin etkisi altındaki endojen dinamikler sınırda asılı kalan bir denge haline ulaşabilir, bu da çığ tarzındaki değişikliklerin çığların boyut ve sıklıklarının kuvvet yasasına uygun bir dağılım gösterdiği farklı ölçeklerde yayılmasına yol açabilir. Nitekim, bu teori evrim kayıtlarında gözlemlenen yokoluş olaylarının büyüklük dağılımını öngörmeye çok yaklaşıyor.

"Kendiliğinden örgütlenmiş kritiklik" kavramı kendiliğinden örgütlenme örüntüsünün genel özelliklerini açıklamak amacıyla fizikçi Per Bak tarafından önerildi (Bak, Tang ve Wiesenfeld 1988). Bak sabit bir hızda kum dökülen bir masa üstü düşünmemizi istiyor. Kum biriktikçe masanın kenarlarından aşağı doğru kaymaya başlar. Sonunda, sistem kumun ortalama dökülme hızının kenarlardan ortalama yere dökülme hızına eşit olduğu bir kalıcı hale ulaşır. Bu aşamada, tepeyle masanın kenarları arasındaki eğimler kumun dinlenme açısına eşit olacaktır. Bak şu soruyu soruyor: Eğer kum yığınının rastgele bir noktasına tek bir kum tanesi ekleyip, böylece bir çığ başlatırsanız, çığ boyutlarının dağılımı nasıl olacaktır? Yazar çığların frekans ve boyutlarıyla ilgili tipik bir kuvvet yasası dağılımı ortaya koyuyor; buna göre çok sayıda minik çığ, az sayıda da büyük çığ öngörülüyor. Bak bu dağılımın deprem büyüklüklerinin dağılımı gibi örnekleri de kapsayan birbirinden farklı çok sayıda fenomen için geçerli olduğunu ileri sürüyor. Bu sav incelenen sistemin bütün uzunluk ve büyüklük ölçeklerinde gerçekleşmesi mümkün olan tedirgenmeleri –çığları– yayabileceği sınırda asılı kalmış bir tür denge haline ulaşıp, bu durumu koruyabilmesi koşulunu temel alıyor.

Birlikte evrim bağlamında Bak'ın teorisinden en az iki ilginç çıkarsama yapabiliriz. Birincisi, birlikte evrilen değişiklikleri içeren "paketlerden" oluşan ve büyüklük ölçeğiyle frekans ölçeği arasında tipik bir ilişki gözlemlenen tedirgenmeler pekâlâ bir ekosistemde çığ tarzında yayılabilir. Bu imkan ekosistemin bazı bölümleri değişirken bir bölümünün de dinlenme halinde olmasını gerektiriyor. İkincisi, yayılan değişikliklerin düşük uyum başarısı doğrultusunda dalgalanmalarla bağlantılı olma olasılığı yüksek; bu da hem yokoluşa hem de türleşmeye yol açabilir. Yokoluş olayları uyum başarısının düşmesi nedeniyle beklenecektir. Düşük uyum başarılarında türleşme olayları da, gelişme olanaklarının çoğalması ve yalıtılmış alt popülasyonların oluşması nedeniyle bekleniyor. Eğer dallanarak türleşme olasılığı uyum başarısında artışa olanak verecek yol sayısıyla orantılıysa, uyum başarısının düşük olduğu olgular türleşme olaylarını tetikleyecektir. Böylece çığ tarzındaki dalgalanmaların sisteme yayılması türleşme ve yokoluş fenomenleriyle ilişkilenmiş olacaktır. Bu nitelik-

ler ekosistemlerde erimek üzere olan donmuş bileşenlerin varlığıyla bağlantılı olabilir. İşte şimdi de bu fikirleri tartışacağım.

Dalgalanan Donmuş Bileşenler: Nash Dengelerinin Örgü Modelli Ekosistemlere Genişletilmesi

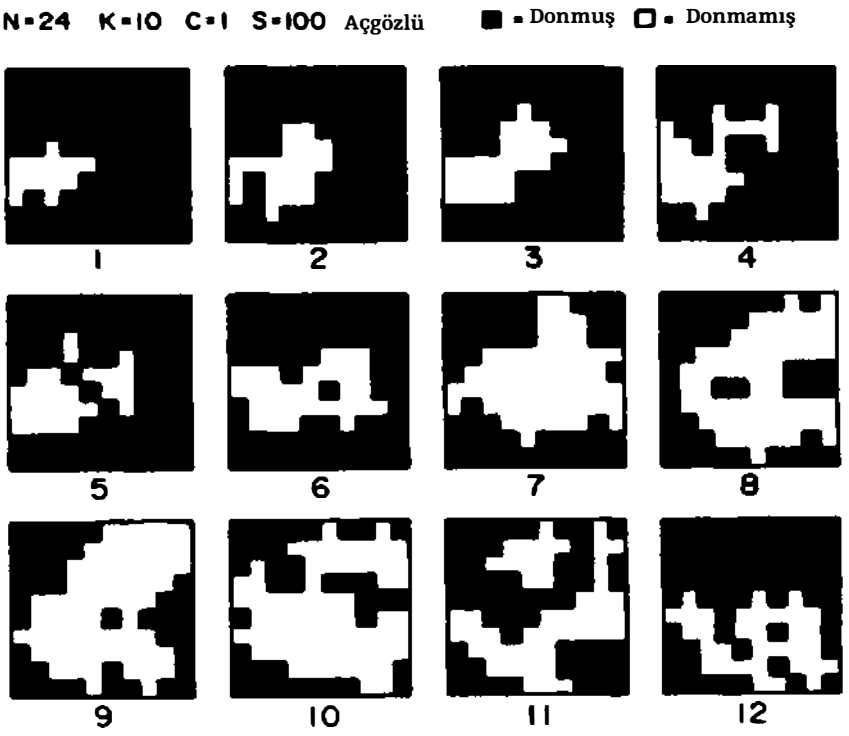
Bak'ın teorisinden türetilen bu fikirlerin ekosistemlere uygulanabileceğine ilişkin ilk ipucu, yukarıda betimlenen basitleştirilmiş *NK* Boole oyunlarından elde edildi. Hatırlarsanız bu modeller *NK* Boole ağlarıyla aynı şey. Her biri *K* girdileri bağlamında optimal 0 ya da 1 seçimini yapan tek tek noktaların oluşturduğu donmuş bir oyuncular bileşeni ağ boyunca yayılabiliyor. Bu durumda beşinci bölümde anlatıldığı gibi, Boole ağlarında katı ya da sıvı bölgelerde görülen donmuş bileşenler, tam da böyle çok sayıda oyuncunun Nash dengesinde donmuş halde olduğu, diğer oyuncuların ise değişmeye devam ettiği böyle basit ekosistem örnekleri sunuyor.

Bak'ın fikirlerinin ekosistemlere uygulanabileceğini düşündüren ikinci ipucu ise, birlikte evrilen *NK* modelinin her bir türün yalnızca az sayıda diğer türle etkileşim içinde olduğu yapılandırılmış ekosistemlere genişletilmesiyle ortaya çıkıyor: Bu durumda da, *sistemin bazı bölümleri Nash dengelerinde sabitlenmiş haldeyken diğer bazı bölümleri birlikte evrilmeye devam edebiliyor*.

Çalışma arkadaşım Sonke Johnsen ile birlikte yapılandırılmış ekosistemlerin davranışını araştırmak için, içteki her türün dört komşusuyla etkileşim kurduğu "kare" ekosistem simülasyonları gerçekleştirdik. Köşelerdeki ve kenarlardaki (eşik) türler, sırasıyla iki ya da üç komşuyla etkileşiyor. Ekosistem modelleri 3 x 3 = 9 türle 10 x 10 = 100 tür arasında değil. Köşeleri ve kenarları olan kare ekosistemler yanında, simit şeklindeki toroidal ekosistemleri de araştırdık. Bunlarda kare önce sol ve sağ kenarları birleştirilecek şekilde silindir şeklinde bükülüyor, ardından da üstteki ve alttaki türler birleştirilerek bir simit (torus) elde ediliyor. Ayrıca rastgele bağlantılı ekosistemleri de inceledik ve benzer genel sonuçlara ulaştık.

Şekil 6.7'de 10 x 10 bir ekosistemde zaman içinde ardışık 12 birlikte evrim simülasyon sonucu görülüyor. Her an 100 türden biri oynuyor ve açgözlü yaklaşımla, uyum başarısı o anda kendi genotipinden daha yüksek olan tek mutant bir varyant bulursa, onu seçiyor. Her tür sırayla oynuyor, böylece her 100 oyunda bir ekosistem kuşağı oluşuyor. Her ekosistem kuşağında (bundan sonra "kuşak" diyeceğiz), türlerin her biri genotipini değiştirmiş olabiliyor ya da aynı kalabiliyor. Tür değiştiyse beyaza, değişmediyse siyaha boyuyoruz. Bu simülasyon 200 kuşak boyunca çalıştırıldı. Şekil 6.7'de 200 kuşağın ortalarındaki bir döneme ait çeşitli noktalar temsil ediliyor.

Sorulması gereken ilk soru şu: Bir ekosistemde donmuş bölgelerle değişmekte olan bölgelerin birlikte varlığını sürdürmesi mümkün olabilir mi? Şu özellikler dikkatimizi çekiyor:



Şekil 6.7 Her türün bitişik komşularıyla oyun oynadığı, 10 x 10 = 100 türü kapsayan bir ekosistemde dörder ekosistem kuşağı şeklinde ayrılmış ardışık 12 kuşak. Köşelerdeki türler bitişik ikişer bağdaşıyla, kenarlardaki türler bitişik üçer bağdaşıyla, içteki türler ise bitişik dörder bağdaşıyla birlikte evriliyor. Zaman ilerledikçe ekosistemdeki dağılımda o kuşakta genotip değişikliği yaşamayan türleri kapsayan donmuş (siyah) bölgelerin ortaya çıktığını ve bunların genişleyip daraldığını görüyoruz. Bütün türlerde değişimin durursa, her tür lokal bir Nash dengesine ulaşmış şekilde, ekosistemin bütünü donacaktır.

1. Türlerin önemli bir bölümü tek tek kuşaklarda donmuş halini sürdürüyor.
2. Bazı bölgeler kuşaklar boyunca donmuş halde kalıyor. Şekil 6.7'de üst sol ve alt sol bölgelerdeki türlerin yaklaşık 48 kuşak boyunca donmuş halde kaldığı görüldü.
3. Bir ya da birden çok donmuş bölge var olabiliyor.
4. Donmuş bölge zamanla değişiyor ve büyüklüğü artıp azalıyor. Yani, ***dalgalanma halinde bir donmuş bileşen*** var olabiliyor ve ekosistemin küçük ya da büyük bir bölümüne yayılabiliyor.
5. Bu simülasyonda sonunda donmuş bölge bütün ekosistemi kapladığı görüldü (bu durum Şekil 6.7'de gösterilmiyor). Yani, 100 türün hepsinin kendi lokal Nash dengesine ulaştığı bir genotip kombinasyonunda ekosistem duruyor. Dış tedirgenmeler olmadığı sürece, sistem artık bu donmuş halde kalıyor.

6. Birçok simülasyonda, özellikle de açgözlü algoritmayı kullananlarda birlikte evrilen ekosistem bir limit döngüyle karşılaşıyor. Bu durumda genellikle sistemin bir bölümü daimi bir donmuş halde kalırken, kalan bölümü yinelemeli genotip kümelerinde salınımını sürdürüyor.

Bu sonuçlar ekosistemin bir bölgesi donmuş haldeyken, diğer bölgelerinin birlikte evrilmeye devam edebileceğini gösteriyor. Bir bölge ESS benzeri bir durumda kalmaya devam ederken, aynı ekosistemdeki bir komşu bölge Kızıl Kraliçe antikalıklarına devam edebiliyor. Bu sonuçlar Boole ağları kapsamında önceki bölümlerden birinde tartışılan donmuş bileşenleri ve *NK* Boole oyunlarında kısmi perkolasyon sürecindeki Nash dengelerini akla getiriyor. Bu başlı başına ilginç bir davranış, çünkü bulgular Boole ağlarında bir donmuş bileşen varlığının düzenli dinamikler ve evrilme kapasitesi açısından zorunlu olduğunu düşündürüyor. Dolayısıyla, şu soruyu sormak önemli gibi görünüyor: Oyun benzeri bu tür karmaşık bağlamların oluştuğu üst ölçeklerde donmuş bileşenlerin belirmesine ortam hazırlayan genel ilkeler neler? Dikkat ederseniz, *NK* Boole oyunları ile ekosistemlerle bağlantılı *NK* modelleri dikkat çekici ölçüde birbirine benziyor. İlkinde her bir nokta bağımsız bir miyop fail. İkincisinde, her bir fail tanımlanmış bir noktalar topluluğundan oluşuyor. Her durumda bir failin kapsadığı noktalar diğer faillerin noktalarıyla bağlantılı; böylece her bir failin kazancı diğer bütün faillerin eylemlerine bağımlı. *NK* Boole oyunlarıyla *NK* birlikte evrim modelleri arasındaki tek fark, her bir bağımsız faile denk düşen nokta sayısı. Donmuş bileşenlerin belirmesi, ekosistemin yapısında *N*, *K*, *C* ve *S* değerlerini ve her bir faile denk düşen birbirinden bağımsız nokta sayısını etkileyerek donmuş bileşenlerin belirmesini yöneten bazı ölçeklenme yasaları bulunduğunu düşündürüyor.

Donmuş bileşenlerin ortaya çıkışında ölçeklenme davranışı konusunda W. Fontana ve Alan Kaufman tarafından geliştirilen bir yaklaşıma kısaca değinmekte yarar var. Her biri bildiğimiz *NK* kuralları temelinde dört komşusuyla bağlantılı karelerden oluşan bir örgü yapı düşünün. Her bir kareyi, dört komşusu değiştikçe deformasyona uğrayan bir sahada uyarlanım süreci geçiren bağımsız bir tür olarak ele alabiliriz. Bu da yukarıda tartıştığımız *NK* Boole oyunlarının yeniden yaratılması demek. Kuşkusuz bu gibi sistemler kaotik olacak ve bunlarda donmuş bileşen bulunmayacaktır, çünkü rastgele $K = 4$ Boole örgü yapıları kaotik rejimdedir. Bir seçenek de örgü yapının bütününü tek bir tür olarak tanımlamak ve yeniden ikinci ve üçüncü bölümlerde tartışılan sabit *NK* uyumluluk sahalarını elde etmek. Bu durumda sistemin lokal tepelerden oluşan nokta çekicileri olacaktır. Sistem böyle bir tepeye tırmanırken, niteliklerinin giderek daha büyük bir bölümü 1 ya da 0 halinde donacak ve sonunda sistem lokal bir tepede değişimini durduracaktır.

Noktaların her biri ayrı bir tür olduğunda kaos, örgü yapının bütünü tek bir tür olduğundaysa donmuş bileşenler ortaya çıktığına göre, bir tür olarak kabul edilen alt örgü yapı bir noktadan örgü yapının bütününe doğru genişlerken, bir

faz geçişi gerçekleştiği ve donmuş bileşen perkolasyonunun başladığını düşünebiliriz. Öyleyse örgü yapının parçalandığını ve birbirleriyle örtüşmeyen, her biri tek bir türden oluşan alt örgü yapılara ayrıldığını varsayalım. Her tür aralarındaki ortak sınır sayesinde komşu türleri hissedebilsin. Bu durumda her bir türün uyarlanımsal adımları komşularının sınır değerleriyle kısıtlanacak, bu durum da yukarıda tartıştığımız, türler arası C bağlantılarına benzeyecektir. Böylece her bir tür komşularının kendi sahalarında attıkları adımlarla deforme olan bir uyumluluk sahasında komşularıyla birlikte evrilecektir.

İlk sonuçlarımız tek başına tür sayılan alt örgü yapıları genişledikçe, hem tür içinde hem de türler arasında donmuş bileşenlerin ortaya çıkmaya başladığı kritik bir büyüklük olduğunu gösteriyor. Anlaşıldığı kadarıyla, bu kritik büyüklük örgü yapıda her bir noktanın komşu noktalarla lokal bağlantı sayısıyla yakından ilişkili. Her bir alt örgü yapı bir noktayı ve noktalar arası bağlantılar yoluyla onun bütün bitişik komşularını kapsayacak ölçüde genişlediğinde, donmuş bileşenler ortaya çıkıyor. Bu kritik halin, Bak'ın çığların kuvvet yasasına göre dağıldığı kritik haline denk düştüğünü varsayabiliriz. Alt örgü yapılarının kritik büyüklüğünü ve bu değerin örgü yapı yapısıyla ve K bağlantılarıyla nasıl değiştiğini araştıran bir çalışmayla, aradığımız ölçeklenme yasalarını bulmak mümkün olabilir.

Bunun yanında, konuyla ilişkili üç ilginç nokta daha var:

1. Tür sayılan, dolayısıyla da birlikte evrilen bir örgü yapının alt bölgeleri, karmaşık bir potansiyel yüzeyi olan fiziksel bir sistemdeki sıcaklığa benzeyen ilginç bir örnek oluşturuyor. Yeterince yüksek sabit bir sıcaklık fiziksel sistemin bir lokal minimuma yerleşmesini önler. Birlikte evrim dinamikleri de, deformasyona uğrayan sahalar sayesinde birlikte evrilen türlerin her birinin lokal bir optimum uyum başarısına yerleşmesini çoğu zaman önleyecektir. Bu açıdan birlikte evrim koşullarında sahalarda devam eden deformasyonları, hiç değilse kabaca fiziksel bir sistemdeki sıcaklığa benzetebiliriz.
2. Seçilimli bir birlikte evrim dinamikleri süreci örgü yapılarda birey olarak ele alınan alt birimlerin büyüklüklerini optimize edebilir; bu, fiziksel bir sistemde belli bir zaman ölçeğinde enerjiyi optimize edecek bir sıcaklık düzeyini saptamaya benziyor. Fiziksel bir sistemin herhangi bir potansiyel engebeli yüzeyde *sabit bir süre boyunca* saha araştırması yapmasına izin verildiğinde, sistemin o zaman ölçeği içinde enerjisini minimize ettiği *sabit bir optimum ara sıcaklık* vardır. Sıcaklık çok yüksekse, sistem uygun minimal düzeyde yeterince uzun süre kalamaz. Sıcaklık çok düşükse, sistem uzun süre yetersiz lokal minimum noktalarda takılıp kalır. İzin verilen saha araştırma süresi arttıkça, optimal sabit sıcaklık derecesi düşer. Bu da karşımıza bir başka meseleyi çıkarıyor: tek bir organizma sayılan alt bölgelerin büyüklüğü arttıkça, sabit bir zaman

ölçeği içinde ulaşılan uyum başarısının *önce artıp sonra azalma* olasılığı doğuyor. Bu da belli bir zaman ölçeğinde uyum başarısının sürdürülebilmesi için bir türün tek bir organizma sayıldığı noktaları kapsayan gruplar açısından optimal bir büyüklük olabileceği anlamına geliyor. Bu zaman ölçeğinin uzunluğu da abiyotik ya da biyotik etkilerin birlikte evrilen sistemi değiştirme hızına göre belirlenecektir.

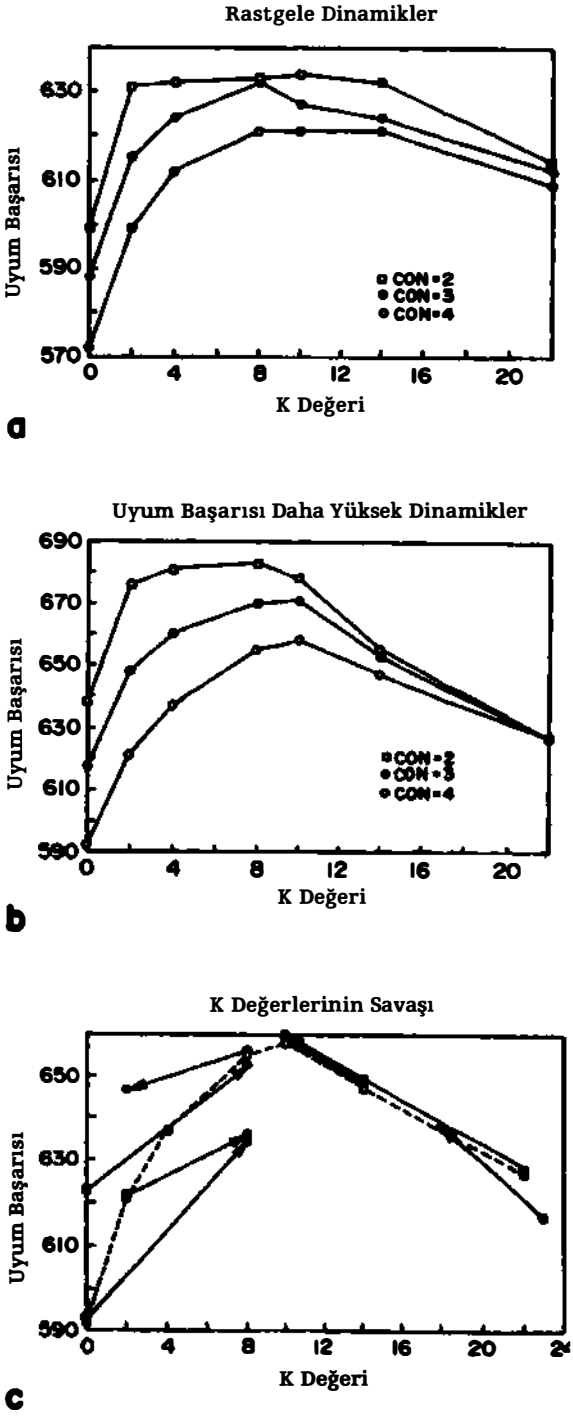
3. Grup büyüklükleri değiştikçe, söz konusu varlığın bütününün yüzey–hacim oranı da değişir. Diğer birimlerle bağlantılar sınır yüzeyde kurulmaktadır. Yüzey–hacim oranı bir bağdaşın diğer bağdaşların uyumluluk sahalarını deforme eden uyarlanımsal adımlarının boyutunu ölçen kaba bir ölçüttür; deformasyonun derecesi bu oran yüksekse yüksek, düşükse düşük olacaktır. Bir organizmaya denk düşen optimum grup büyüklüğü varsa, söz konusu organizmanın birlikte evrildiği bağdaşlarının uyum başarısının sürmesine olan duyarlılığını optimum düzeye çıkarmak için diğer organizmalarla olan sınır yüzeyi–hacim oranını değiştirdiği bir evrim sürecini kafamızda canlandırabiliriz. Kabaca özetlediğim bu fikirlerime aşağıda yeniden döneceğim.

Donmuş Bir Bileşenin Perkolasyonuyla Kendiliğinden Örgütlenmiş Bir Kritik Hale Doğru İlerleyen Uyarlanımsal Bir Birlikte Evrilme Süreci Olabilir mi?

Yapılandırılmamış ekosistemler tartışmasında önceki bölümde vardığımız sonuçlar, birlikte evrim dinamiklerinin sürece dahil olan türlerin parametrelerini bu türlerin birlikte evrilme süreçlerini iyileştirecek doğrultuda ayarlıyor olabileceğini düşündürüyor. Şimdi söz konusu sonuçları, bu fikirlerin yapılandırılmış ekosistemlere de genişletilebileceğini varsayarak tartışacağım. Türlerin hem kendi *K* değerlerini hem de etkileşim kuracakları tür sayısını bencil yaklaşımla ayarlamaları sayesinde bağlantılı sistem bir bütün olarak daha iyi adapte olabilir. Optimal koşullarda, donmuş bileşenin perkolasyonu başlar ve bu hızla bütün ekosisteme yayılır.

Şekil 6.8*a* ve 6.8*b*'de 5 x 5 kare ekosistem simülasyonlarında köşelerde, kenarlarda ve iç bölgelerde biriken ortalama uyum başarısı sonuçları gösteriliyor. Çalışmada her bir *K* değeri için 50 ekosistemin her birinde 200 kuşak analiz edildi. Sonuçlar şunları ortaya koyuyor:

1. Türler arası bütün bağlantılarda –köşelerdeki türlerde ikişer, kenarlardaki türlerde üçer, iç bölgelerdeki türlerde ise dörder bağlantı– uzun süreli bir optimal ortalama uyum başarısına olanak veren *K* değerinin *K* = 8 ile 10 arasında olduğu görülüyor. Daha düşük *K* değerlerinde ortalama uyum başarısı düşüyor.
2. Diğer türlerle bağlantı sayısı azaldıkça ortalama uyum başarısı artıyor.



Şekil 6.8 (a) K değerinin 0 ile 22 arasında değiştiği 5 x 5 ekosistem simülasyonunda ortalama uzun süreli uyum başarısı. Her durumda N = 24, C = 1. Köşelerdeki türler ikişer türle bağlantılı (üstteki eğri), kenarlardaki türler üçer türle bağlantılı (ortadaki eğri), içteki türler de dörder türle bağlantılı (alttaki eğri). Dikkat ederseniz, K değeri arttıkça uzun süreli uyum başarısı önce artıyor, sonra azalıyor. Rastgele dinamikler kullanıldı. (b) tıpkı (a) gibi, ancak burada uyum başarısı daha yüksek dinamikler kullanıldı. (c) K_{opt} değerinin K = 8 ile 10 arasında olması doğrultusunda bir seçilim kuvveti. Bu çalışmada, 5 x 5 ekosistem simülasyonunda merkezdeki türlere komşu olan iki farklı test türünde K değerleri ekosistemin kalan bölümünden farklı yapılandırıldı. Her durumda, test çiftinin K değerlerinde K_{opt} doğrultusundaki sapma (●) test türlerinin uzun süreli uyum başarısının, tedirgenme geçirmemiş ekosistemden (□) ve tedirgenme geçiren ekosistemdeki kontrol türlerinden (■) daha yüksek olmasını sağlıyordu.

Birlikte evrilen sistemlerde uzun süreli uyum başarısı için optimal bir K değeri varsa, o zaman seçilim etkisi birlikte evrilen bağdaşların K değerlerini bu optimuma doğru çekebilir. Nitekim bu sezgiler Şekil 6.8*c*'de doğrulanıyor. Burada ekosistemin merkezine komşu iki test türünün K değerini yükseltme ve düşürmenin uyum başarısını nasıl etkilediğini araştırıyoruz. Ekosistemin kalan bölümünü doğru örneklendirebilmek için, yine ekosistemin merkezine komşu iki kontrol türünün uyum başarısını da değerlendirdik. Şekil 6.8*c*'de iki test türünün varlığının iki kontrol türünün uyum başarısını pek az etkilediği görülüyor. Daha kritik önem taşıyan bir bulgu da şu: ekosistemin kalan bölümünde K değerleri 0 ya da 2 gibi optimal düzeyin altında bir değerdeyse ya da 14 ya da 23 gibi optimal düzeyin üzerinde bir değerdeyse, test türlerinin K değerlerinde K = 8 ile 10 arasındaki optimal değerlere doğru sapmalarla bu türlerin uyum başarısının *yükseldiği* görülüyor. Tersine, ekosistem K = 8 ile 10 arasındaki optimal değerlerdeyse, test türlerinin K değerlerinde optimal değerlerden uzaklaşan sapmalar bu test türlerinin uyum başarısını *artırıyordu*. Kısacası, tahminen bir türe ait bireysel üzerinden etki yaparak, tek tek türleri K = 8 ile 10 arasındaki *optimal değerlere yönelten seçici bir kuvvet* var ve her birini ortak bir optimum K değerine doğru çekiyor.

Bu sonuçlar, daha önce ele aldığımız bütünüyle bağlantılı ekosistemlere ait sonuçları destekliyor ve genişletiyor. Böylece tek tek türler için C değerine göre K değerini artırıp eksilterek optimum düzeye getirmenin avantajlı olduğunu gösteren kanıtlar elde etmiş oluyoruz. Şekil 6.8*c*'deki sonuçlar çok önemli bir noktaya, birlikte evrilen türlere ait sahaların engebeliliğini, yani K değerini *ortak bir optimum* düzeye doğru yönlendiren seçilim benzeri beklenmedik meta dinamikler var olabileceğine işaret ediyor. Ancak bu gibi meta dinamiklerin ne ölçüde etkili olduğu belli değil; bunun gösterilmesi gerekiyor.

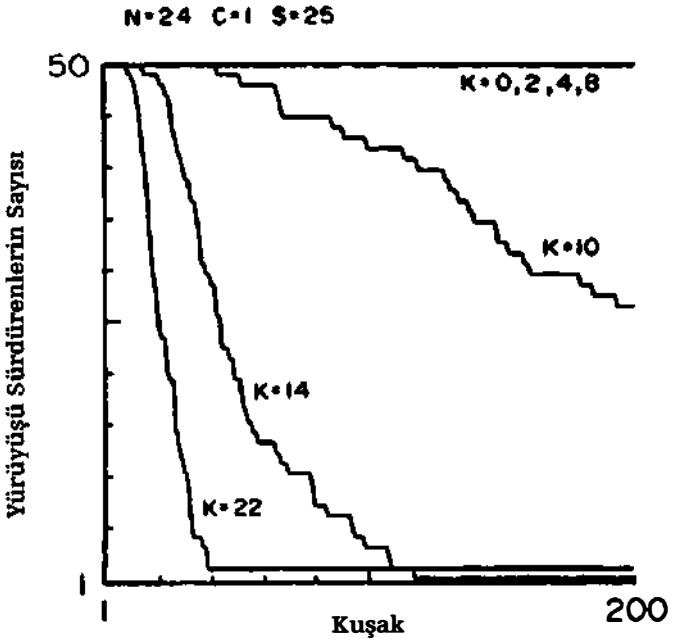
Saha Engebeliliğinin Optimizasyonu Yoluyla Uzun Süreli Uyum Başarısının Optimizasyonu Donmuş Bileşenleri Neredeyse Erimiş Ekosistemler Doğuruyor

Şekil 6.8*c*'de gösterildiği gibi uyumluluk sahalarında engebeliliğinin uyarlanım sürecindeki türler tarafından gerçekleştirilen seçici ayarlamalarla K = 8 ile 10 arasında optimum düzeyde kalması, düzenle kaos arasındaki geçiş rejiminde asılı kalmayı başarmış birlikte evrilen sistemlere denk düşüyor. Şekil 6.9'da gösterildiği gibi, K arttıkça örgü yapıdaki ekosistemin bir Nash dengesinde donma hızı da artıyor. K = 8 ve altındaki K değerlerinde, 200 kuşak boyunca ekosistem donmuyor. Böyle sistemler kaotik rejimdeler. K = 10 olduğunda 200 kuşak boyunca izlenen ekosistemler giderek Nash dengelerine ulaşıp bütünüyle donuyorlar. K > 10 olan ekosistemler ise hızla donuyor. Bu gibi ekosistemler düzenli rejimde varlıklarını sürdürüyorlar. K = 8 ile 10 arasındaki optimum saha engebeliliği değerlerini donma sürecinin tam başladığı noktada görüyo-

ruz. Yani ekosistem modellerinde birlikte evrilen uyum başarısı, sistemin düzenle kaos arasındaki geçiş bölgesinde olduğu ve donmuş bileşenlerin yavaşça ekosisteme yayıldığı sırada optimum düzeye ulaşıyor.

Yeni Bir Hipotez: Ekosistemler Birlikte Kaosun Eşiğine Evriliyorlar

Yukarıda tartışılan sonuçlar yeni ve belki de çarpıcı bir hipoteze işaret ediyor: Birlikte evrimde organizmalar her bir organizmanın miyop yaklaşımla kendi uyumluluk sahasının yapısını değiştirdiği ve bu sahanın diğer organizmaların uyarlanımsal adımlarıyla deformasyona uğrama derecesini etkilediği bir *meta dinamik* çerçevesinde doğal seçilimle uyarlanım yaparken, sanki bir görünmez el varmış gibi bütün ekosistem hep birlikte kaosun eşiğinde asılı kalan bir hale doğru evriliyor. Dile getirdiğim bu cüretkar hipotez doğruysa ve genel geçerse, evrimsel biyolojiye yepyeni ve güçlü bir çerçevede yaklaşmamıza olanak vere-



Şekil 6.9 Şekilde 5 x 5 ekosistem simülasyonunda kuşaklar boyunca henüz genel bir Nash dengesinde donmamış ekosistem oranı gösteriliyor. Dikkat edilirse, K ≤ 8 olduğunda mevcut süre içinde hiçbir ekosistem donmuş Nash dengesine ulaşamıyor. K ≥ 10 olduğunda sistemlerin bazıları ya da çoğu Nash dengelerinde donuyor ve K arttıkça da bu süreç daha da hızlanıyor.

cektir. Bu bölümün kalan kısmında bu hipotezle ilişkili güncel kanıtları tartışacağım. Günümüzde böyle bir hipotezi destekleyen şu kanıtlar var:

1. Mevcut bağlantılı *NK* örgü yapılı ekosistem modelinde, sahalar arasında sabit *C* bağlantıları temelinde saha engebeliliğinin *K* değerinin optimizasyonuyla yönetilmesi, birlikte evrilen bağdaşların ortalama uyum başarısı gerçekten optimum düzeye çıkarabiliyor.
2. Daha şaşırtıcı bir bulgu da, Şekil 6.8*c*'de görüldüğü gibi seçilimin birbirinden bağımsız olarak her bir türü etkileyip optimal bir *K* değerine doğru itebilmesi ve orada tutabilmesi. Dolayısıyla her bir tür uyumluluk sahasının yapısını, tür üyelerinin kapsayıcı uyum başarısındaki artış yoluyla miyop uyarlanım yaparak değiştirebiliyor; ama bunun sonucunda başarılan geçici denge hali herkesin işine yarıyor.
3. Herhangi bir türün etkileşim içinde olduğu tür sayısının kontrol altında tutulması, ekosistem modelinin kaotik rejimi ya da düzenli rejimi sürdürmesini yahut da ikisinin arasında asılı kalmasını kontrol altında tutmayı kolaylaştırıyor. Aşağıda tartışılacağı gibi, ekosistemlerdeki türler etkileşim altında oldukları tür sayısını düzenleyebiliyorlar. Böylece, birlikte evrimin bu boyutunu ayarlamak gerçekten mümkün olabiliyor.
4. Böyle sınırda asılı kalma halinde, birlikte evrilen çığ tarzındaki değişimler ekosistem boyunca yayılırken çığ büyüklüğünün kuvvet yasasına uygun bir dağılım gösterdiğine şahit olacağız. Bu çığların yokoluş olaylarına yol açması beklenebilir. Evrim kayıtlarındaki yokoluş olaylarının gerçek dağılım boyutları, bunların kuvvet yasası dağılımına yakın olabileceğini gösteriyor. Bu da son 600 milyon yıldır ekosistemlerin kaosun eşiğine yakın bir düzenli rejimde olabileceğini düşündürüyor.
5. Son olarak da, bir işlemci öbeğinde kendiliğinden üreme yapan programlar aracılığıyla varlıkların birbirlerinden bağımsız olarak birlikte evrildiği bir modelde de yokoluş olaylarının kuvvet yasası dağılımı gösterdiği bir ekosistem ortaya çıkıyor. Bu da miyop uyarlanımsal failleri kapsayan bu ekosistem modelinin de kaosun eşiğine doğru birlikte evrildiğini düşündürüyor.

Ayrıntılara girmeden önce özetlersek, elimizde düşündürücü bazı kanıtlar var, ama bunlar henüz kesin değil. Bununla birlikte, eğer doğruysa bu hipotezin çok önemli olduğu kanısındayım. Eğer her biri kendi avantajının peşinde koşarken birbirleriyle oynadıkları oyunları değiştirebilen miyop uyarlanımsal faillerin hep birlikte kaosun eşiğine evrildikleri genel bir doğruysa, bu hipotezden biyolojiden ekonomiye ve ötesine uzanacak büyük sonuçlar çıkarılabilir. Bu, biraz değiştirilmiş şekliyle Adam Smith'in "görünmez elinin" birçok alanı kapsadığı anlamına gelebilir.

Birlikte Evrilen Türler Karşılıklı Bağlantılarını Kontrol Altında Tutuyorlar

Açıkçası, türler birlikte evrimi yalnızca kendi sahalarının engebeliliğini ayarlayarak değil, aynı zamanda sahaları üzerinde diğer türlerin etkilerini de ayarlayarak etkiliyorlar. Örneğin, Şekil 6.8*a* ve 6.8*b*'de gösterilen modelde uyum başarısı genellikle türün diğer türlerle bağlantı sayısının azaltılması yoluyla artırılıyor. Bütünüyle bağlantılı ekosistemlerde de benzer durumlar gözlemleniyor; etkileşim içindeki tür sayısı azaldıkça uyum başarısı artıyor (Şekil 6.6). Bütün bunlar türler arasında az sayıda bağlantı varsa, birlikte evrilen uyum başarısını optimize etmenin mümkün olabileceğini düşündürüyor. Gerçekte bağlantıları azaltmak tam olarak mümkün olamaz, çünkü avcıların sağ kalmak için avlara ihtiyacı vardır. Bu besin ağı gereksinimleri sunduğumuz modelin bir parçası değil, ama bunlar kolayca modele dahil edilebiliyor. Bu durumda sorumuz şu oluyor: Organizmalar ekosistemlerindeki türler arasındaki bağlantılılık düzeyini (connectance) düzenleyebiliyorlar mı?

Nitekim, besin ağlarında bağlantılılık düzeyi kontrol altında tutuluyor. Besin ağlarında bağlantı sayısının, her bir tür diğer türlerle kabaca sabit sayıda bağlantıyı koruyacak şekilde ayarlandığını ve bunun ağdaki tür sayısından bağımsız olduğunu düşündüren güçlü kanıtlar var. Sugihara, Schoenly ve Trombla (1989) kara, tatlı su ve denizlerdeki 100'ün üzerinde besin ağını kapsayan son verileri özetlemişler. Besin zincirlerinin uzunluğu, bağlantılı oranı, üst, ara ve alt tür oranı ve avcı-av oranı gibi bir dizi niteliğin *kararlı ve ölçekten bağımsız* olduğunu belirtiyorlar ve bunun hem ağdaki tür sayısı açısından hem de benzer türlerin tek bir "trofik türde" toplandığı "loncalar" ya da benzer türlerin bir araya geldiği daha üst taksonomik birimler açısından geçerli olduğunu gösteriyorlar. Bu gözlemler her bir türün üç ya da dört türle bağlantısını sürdürdüğünü düşündürüyor. Kısacası gerçek besin ağları, sistem içindeki tür sayısı artıp azaldıkça türler arasındaki bağlantı oranı korunacak şekilde evriliyor.

Bağlantılı Ekosistemlerde Birlikte Evrilen Değişikliklerin Çığ Tarzında Yayılması Ve Fosil Kayıtlarında Yokoluş Olaylarının Dağılımı

Kaosun eşiği, birlikte evrilen çığ tarzında değişiklikler açısından da kendiliğinden örgütlenmiş bir sınırda asılı kalan kritik duruma denk düşüyor. Yukarıda görüldüğü gibi, K değeri K_{opt} düzeyinden aşağılara doğru indikçe Nash dengesindeki türlerin donmuş bileşeni erimeye başlıyor. Bunun ardından birlikte evrilen bu çığların yol açacağı sonuçları araştıracağız ve uzun süreli uyum başarısı açısından optimal koşullarda bu çığların bütün ölçeklerde kuvvet yasasına uygun bir dağılım gösterdiğini saptayacağız.

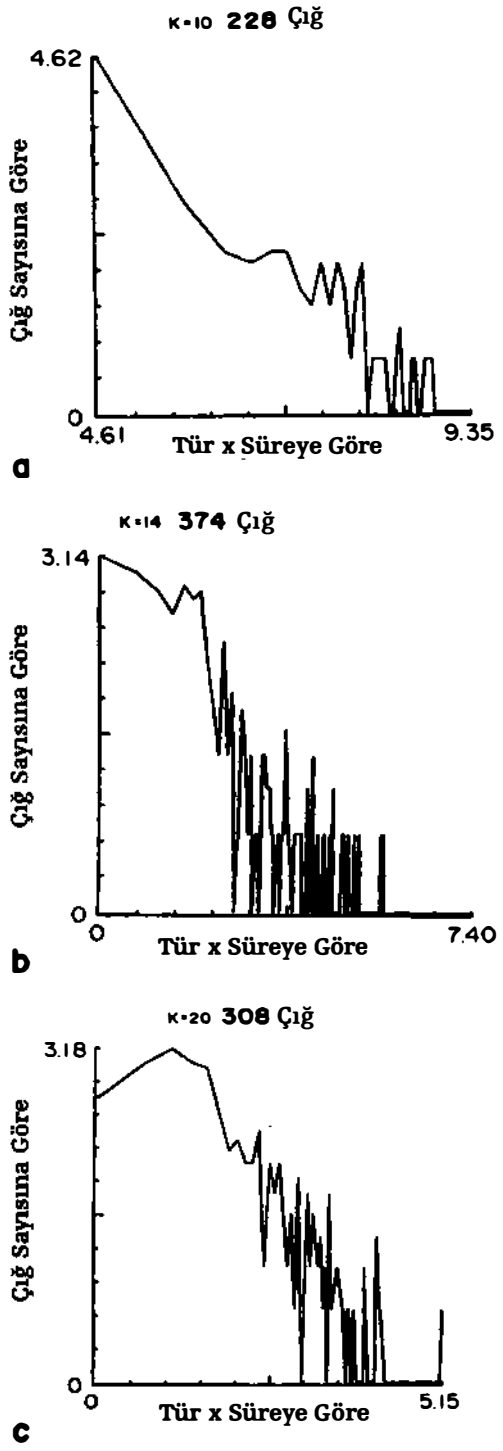
Bir ekosistemde bir türün belli bir noktasındaki değişiklik çoğu zaman komşu türlerde birlikte uyarlanım değişikliklerine yol açar. Bu da bir noktadaki değişikliklerin, farklı boyutlarda da olsa ekosistemin bütününe yayılması demektir. Çığ tarzında yayılan bu değişiklikler Bak'ın kum kümesindeki çığlara benzediği gibi, Boole ağlarında hasarın yayılışına da benziyor.

Çığ tarzında yayılan bu değişimleri incelemek için Johnsen ile birlikte ekosistem modelinde değişiklik yaparak her bir türün yalnızca ekosistemdeki komşularından değil dış dünyasından da etkilenebilmelerini sağladık. Üçüncü bölümde açıklandığı gibi, her bir türün dış dünyası *N* uzunluğunda bir ikili vektörden oluşuyor. Türe ait her bir nokta o dünyadaki *W* sayıda noktayla bağlantılı. Her bir noktanın uyum başarısı tablosu genişletiliyor ve *K* sayıda iç noktayı, incelenen türü etkileyen her türdeki *C* sayıda noktayı ve o türün dünyasındaki *W* sayıda noktayı kapsıyor. Böylece bir türün dünyasındaki değişiklikler, o türün birlikte evrildiği uyumluluk sahasında deformasyonlara yol açıyor. Tipik olarak bu gibi değişiklikler türün uyum başarısını düşürerek bir ya da birden çok tek mutant komşusunun genotipinden daha düşük olmasını sağlar. Eğer bu böyleyse tür değişecek ve birlikte evrilen değişikliklerin çığ tarzında ekosisteme yayılmasına yol açacaktır.

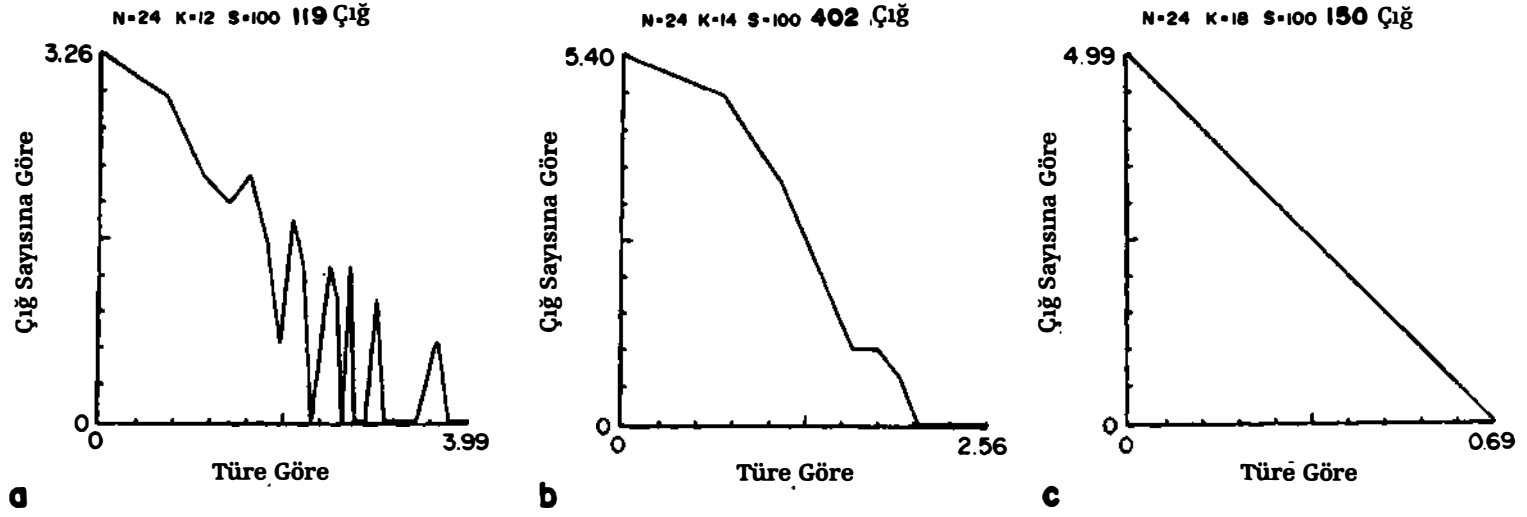
Bütün türlerin lokal Nash dengelerindeki donmuş hallerindeki tedirgenmeler, çığ tarzında yayılan değişikliklerin akla gelen en basitleri. Değiştirilmiş modelimizde, önce donmuş hali saptamak için uyum başarısı daha yüksek noktalara doğru hareket dinamiklerini kapsayan simülasyonlara başvurduk, ardından da ekosistemde rastgele bir üyenin dünyasını değiştirdik. Her kuşakta türlerin her biri aynı kalabiliyor ya da genotipini değiştirebiliyordu. Böyle bir Dünya değişikliği başlatılınca, birlikte evrilen değişiklikler sistemin bütün türlerin lokal (belki de yeni) Nash dengelerinde donduğu bir duruma dönmesine kadar devam ediyordu. Bu donma haline ulaşıldığında da çığ sona eriyordu.

Bu çığların büyüklüğünü iki ölçütle değerlendirdik: (1) genotipi değiştirilen toplam tür sayısı; bu ölçüt bize çığ sırasında en az bir kez genotipi değişen toplam tür sayısını veriyordu ve (2) çığın başlangıcından sonuna kadar her kuşakta değişen toplam tür sayısı. Görüldüğü gibi, ikinci ölçüt hem etkilenen tür sayısını kapsıyordu hem de her birinde kaç kuşağın etkilendiğini. Bu ölçütü (tür x süre) şeklinde ifade ediyoruz. Sonuçlar Şekil 6.10, 6.11 ve 6.12'de gösteriliyor.

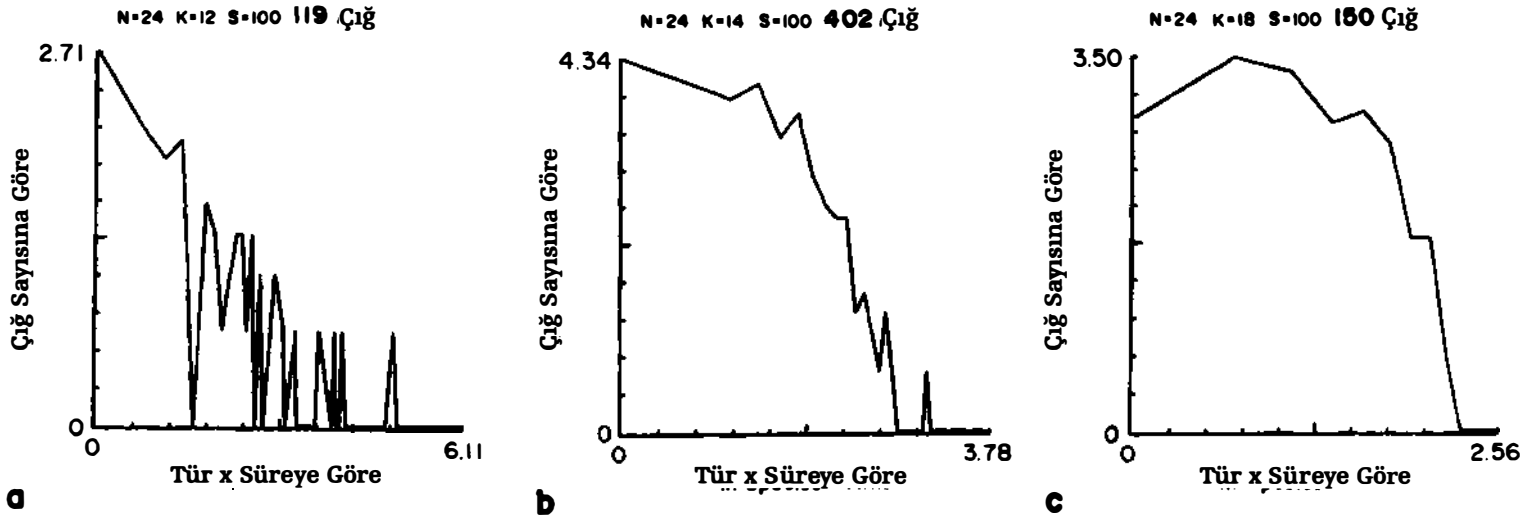
K değeriyle çığın büyüklüğü arasında bir ilişki olmasını bekleyebiliriz. Sezgilerimiz bize *K* değeri yeterince büyükse donmuş hale kolayca ulaşılabileceğini, ama *K* değeri azaldıkça bunun giderek güçleşeceğini söylüyor. Donmuş hal çok katı olduğunda çığların uzaklara kadar yayılma olasılığı düşük olacaktır. Buna karşılık, donmuş hal erimek üzereyse, her tedirgenmenin uzaklara kadar yayılma olasılığı artacaktır. Bu da *K* değeri 18'den 12'ye inince ortalama çığ büyüklüğünün ve varyansın artması olgusuyla bütünüyle uyumlu. *K* değeri düştükçe çığ büyüklüklerinin, hiç değilse kabaca kuvvet yasasına yaklaştığını düşündüren bulgular var. Şekil 6.10, 6.11 ve 6.12'deki grafiklerde bu kuvvet



Şekil **6.10** *5 x 5 ekosistem simülasyonunda çığ büyüklüklerinin dağılımı: Şekilde (a) K = 12, (b) K = 14 ve (c) K = 18 değerlerinin çığ büyüklüğünün (tür x süre) doğal logaritmasına göre çığ sayısının doğal logaritması şeklinde dağılımı gösterilmektedir. Görüleceği gibi, K K = 10 optimal değerine yaklaştıkça, çığ büyüklüklerinin dağılımı kuvvet yasasına doğru yaklaşıyor. Bütün durumlarda, N = 24, C = 1, W = 20, S = 25.*



Şekil **6.11** *10 x 10 ekosistemlerde birlikte evrilen çığların yayılımı: Şekilde (a) K = 10, (b) K = 14 ve (c) K = 20 değerlerinin çığ büyüklüğünün (tür x süre) doğal logaritmasına göre çığ sayısının doğal logaritması şeklinde dağılımı gösterilmektedir. Burada büyüklük çığdan etkilenen tür sayısını ifade etmektedir (a) K = 12, (b) K = 14 ve (c) K = 18. Bütün durumlarda, N = 24, C = 1, W = 20, S = 100.*



Şekil **6.12** *Şekil 6.11'deki gibi, ancak burada büyüklük ölçütü (tür x süre) birimi olarak alınmıştır. Bu da her çığ kuşağında o anda etkilenen toplam tür sayısını vermektedir. (a) K = 12, (b) K = 14, (a) K = 18.*

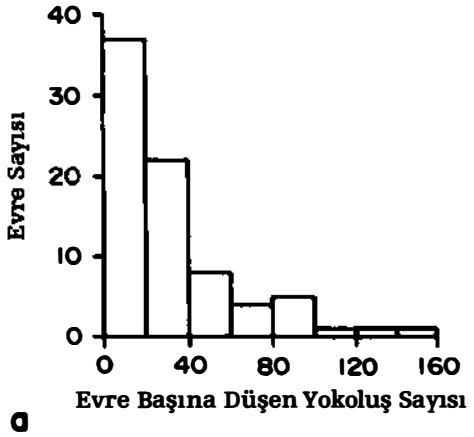
yasası dağılımlarının karşımıza düz bir doğru şeklinde çıkmasını bekleriz. Nitekim şekil 6.10'daki 5 x 5 ekosistem simülasyonunda $K = 20$ ve $K = 14$ değerlerinde eğrinin tümsek oluşturduğunu görüyoruz, buna karşılık bu ekosistemlerde uzun süreli uyum başarısı için optimal K düzeyi olan $K = 10$ değerinde karşımıza neredeyse düz bir çizgi çıkıyor. Şekil 6.11'deki 10 x 10 ekosistemlerdeki sonuçlar da böyle. Şekil 6. 11*c*'deki doğrusal eğim, yalnızca (biri tek türlü, diğeri iki türlü) iki çığ bir olmasına bağlı yapay bir hata (artifakt). Şekil 6.12'de $K = 18$ ve $K = 14$ değerlerinin göreli incelendiği grafiklerde belirgin bir tümsek oluştuğunu (yani kuvvet yasasının geçerli olmadığını), buna karşılık $K = 12$ olduğunda kuvvet yasasına işaret eden doğrusal bir ilişkiye yaklaşıldığını görüyoruz. Dikkat ederseniz, K değeri azalarak 5 x 5 ekosistem simülasyonunda 10'a, 10 x 10 ekosistemlerde ise 12'ye indiğinde, çığ yelpazesinin gittikçe daha da büyük ölçekli bölgelere yayıldığını görüyoruz.

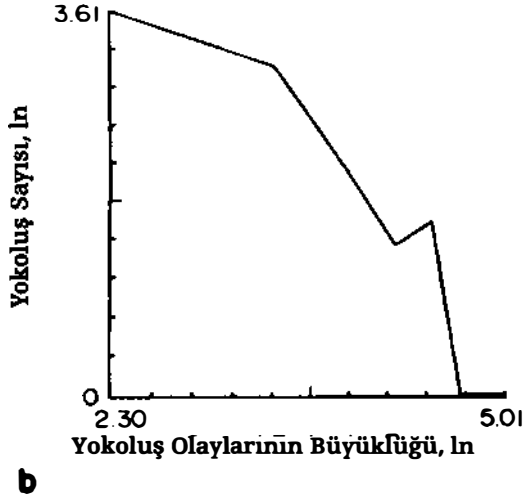
Özetlersek, şu özellikler dikkat çekici:

1. Her iki çığ büyüklüğü ölçütüne göre de büyük çığlardan çok küçük çığlar gözlemleniyor.
2. Her iki ölçüte göre de, K düzeyi yüksek değerlerden inerek K_{opt} ile ifade edilen optimal K değerine indikçe, ortalama ve medyan çığ büyüklüğü de, varyans da artıyor.
3. K değeri K_{opt} düzeyinin çok üstündeyken çığ büyüklerinin kuvvet yasasına uygun bir dağılım göstermediği açık, ama K düzeyinin düşmesiyle Nash dengesine ulaşmak için bekleme sürelerinin farklılaştığı kritik bir değere yaklaşıldıkça, grafikte çığ büyüklüğüyle ilgili her iki ölçütün de kuvvet yasası dağılımına yaklaştığını düşündüren bir tablo ile karşılaşıyoruz.

Birlikte evrilen çığlar sırasında türlerin uyum başarısı düşüyor, bu da yokoluş olasılıklarını artırıyor. Bu da çığ büyüklüklerinin dağılımının evrim kayıtlarındaki yokoluş olaylarının dağılımıyla ilişkili olabileceğini düşündürüyor. Raup (1986) Fanerozoik devirin 79 evresinin her birinde familya düzeyinde yokoluş olaylarının yoğunluğunu analiz ettiğini bildiriyor. Her evre ortalama 7 milyon yıl sürmüş. Şekil 6.13*a*'daki histogramda Raup'un verileri temelinde evre başına düşen yokoluş sayısı (yoğunluk) bu yoğunlukta yokoluş yaşanmış evre sayısına göre çubuklarla ifade ediliyor. Küçük çaplı yokoluş olaylarının büyüklerden daha fazla olduğu açık. Raup bu olayların açıkça sürekli bir dağılım gösterdiğini bildiriyor. Şekil 6.*13b'de* Raup'un aynı verileri bu kez göreli grafik biçiminde verilmiş. Gerçi bunların fazla üzerinde durulamayacak zayıf veriler olduğu açık, ama çizelge net bir şekilde dışbükey; bu da söz konusu dağılımın kuvvet yasasına pek uygun olmadığını düşündürüyor.

Bu bulgulardan ne gibi sonuçlar çıkarabiliriz? İlk genel sonuç şu: *birlikte evrilen çığlar ekosistemler boyunca yayılıyor* ve bu çığların sistemin paramet-





Şekil 6.13 (a) Şekilde Raup'un verileri temelinde çubuk grafikte yokoluş olaylarının boyutları aynı büyüklükteki yokoluş sayılarıyla ilişkilendiriliyor. (b) Burada ise Raup'un aynı verileri doğal logaritma (ln) olarak veriliyor.

relerine göre değişen, ayırt edici nitelikte sıklığa göre büyüklük dağılımları var. Özellikle, çığ büyüklüklerinin dağılımı donmuş halin ne ölçüde dayanıklı olduğuna göre değişiyor. Geçici olarak Raup'un verilerini zayıf kanıt olarak kabul edersek, donmuş hal hayli dayanıklı gibi görünüyor. Ayrıca, Raup'un verileriyle daha ileri bazı kanıtları bir araya getirerek, sonunda hem ekosistemin yapısını hem de dış tedirgenmelerin boyutlarını birlikte evrilen çığ büyüklüğü dağılımıyla ve yokoluş olayları gibi fenomenlerin dağılımıyla bağlantılandıran bir teori inşa edebiliriz.

Kritik önemde ikinci bir sonuç da şu: ***Başlangıçta aynı büyüklükte olan tedirgenmeler çok farklı boyutlarda çığlara yol açabiliyorlar.*** Bu gayet açık ve

önemli bir sonuç. Bu simülasyonlardaki tedirgenmelerin her biri belli bir durumda ekosistem içinden rastgele seçilen bir türün dış dünyasındaki bir değişikliği temsil ediyor. Bir an için çığların yokoluş olaylarıyla ilişkili olduğunu varsayarsak, o zaman bu sonuçlar evrim sürecinde dış dünyadaki *birbirinin aynı olan* değişikliklerin *farklı* büyüklüklerde yokoluş olaylarına yol açabileceği sonucuna varmamız gerekiyor. Bu olasılık genel kabul görmüş bir hipotez olan küçük çaptaki ve büyük çaptaki yokoluş olaylarının dış dünyadaki küçük çaplı ve büyük çaplı yıkıcı değişikliklerle bağlantılı olduğu görüşüyle çelişiyor. Dış çevrenin farklı boyutlarda değişikliklerle karşılaştığı hemen hemen kesin olduğuna göre, yokoluş boyutlarındaki büyük değişkenlik, bir ölçüde de olsa etkenlerin şiddetindeki farklılıkları yansıtmaz demek istemiyorum. Ama bu sonuçlar yokoluş boyutlarındaki çeşitlilikte sorumluluğun bir bölümünü bağlantılı ekosistem dinamiklerine ve hasarın yayılma yollarına aktarıyor.

En önemlisi de üçüncü sonuç: Raup'un verileri *gerçekten de* ekosistemlerin kaosun eşiğine doğru birlikte evrildiklerini düşündürüyor. Daha açık dile getirirsek, veriler ekosistemlerin hafifçe donmuş rejimde oldukları izlenimini veriyor. Bu da, sonuç olarak bizim de etkileşim içindeki uyarlanımsal birimleri kapsayan eşgüdümlü bir birlikte evrim bakış açısının eşiğinde dolandığımızı gösteriyor. İşte bu tam da incelemeye değer bir evrensel yasa adayı oluşturuyor.

Aralıklı Birlikte Evrim ve Kesintili Denge

İster bütünüyle bağlantılı ekosistemlerde olsun ister geniş bölgelere yayılmış ekosistemlerde, bu sonuçların önemli bir genel özelliği birlikte evrilen değişikliklerin atılımlarla ve bunları izleyen sessizlik dönemleriyle seyretmesi. Bu düzensizlik, uyum başarısı daha yüksek modeller ve açgözlü modellerdense rastgele modelde daha net görülüyor ama üçünde de karşımıza çıkıyor. Bu örüntüleri evrim kayıtlarında gözlemlenen genel morfolojik durgunluk ve aralıklı değişiklik atılımlarını kapsayan örüntülerle ilişkilendirmek çok çekici bir düşünce. Bu durgunluk dönemlerinin kafa karıştırıcı özelliklerinden biri, bunların normalde bir fenotipi kararlı bir ortamda optimum halde tutmaya hizmet eden dengeleyici seçilim olarak ele alınması. Oysa birinci bölümde belirtildiği gibi, sorunlardan biri şu: bir organizmanın nişi başka organizmaları da kapsıyor. Birindeki değişiklik diğerlerinin nişlerini de etkiliyor. Peki bu durumda dengeleyici seçilim maksimum ölçüde adapte olmuş aynı fenotipi değişen bir nişte nasıl seçebiliyor? Elimizdeki sonuçlarla bu soruları yanıtlayabiliriz. Donmuş bileşenler bu bileşenlerin kapsamı içindeki ya da sınırlarındaki türlerin, birlikte evrildikleri bazı bağdaşlarının geçirdiği değişikliklere rağmen *değişmeyen* bir optimal genotip ve fenotipleri olduğunu düşündürüyor. Bu da bildiğimiz dengeleyici seçilimin nişteki değişikliklere rağmen aynı fenotipin durgunluğunu korumasına olanak verebilir.

Analize Yoğunluğa Bağımlı Popülasyon Dinamiklerinin Dahil Edilmesi

Şimdiye kadar analizimizde basitleştirilmiş popülasyon dinamiklerini temel alıyorduk. Her tür her kuşakta bir mutant varyantını deniyor ve bu mutant daha iyiyse ona geçiyordu. Ekosistemde her tür her an kendisiyle bitişik bütün komşularıyla etkileşim içindeydi. Bu model sınıfında her türün bir popülasyon olarak ele alınması ve popülasyonun bildiğimiz ekolojik modellerdeki tipik büyüme örüntülerine uygun hareket etmesi doğaldı. Bu gibi modellerde R ve K faktörleri temel alınır; bu durumda R değeri her bir popülasyonun kendi içindeki büyüme hızını, K değeri de ortamın taşıma kapasitesine bağlı yoğunluk etkilerini yansıtır. Türler arasında rekabet, karşılıklı yarar ve avcı–av ilişkisi gibi etkileşim olanaklarını kapsayan bu etkiler popülasyonun genişlemesini sınırlayarak her birinin belli bir büyüklükte kalmasını sağlar (May 1976; Roughgarden 1979; Pimm 1982).

Johnsen ve ben birlikte evrilen *NK* modelimizi genelleştirmek amacıyla her türün her bir genotipinin uyum başarısını diğer bütün türlerden bağımsız olarak ele alarak R değerini hesapladık, ardından da her i türü için söz konusu i türüyle bağlantılı diğer türlerin her biriyle ikili etkileşiminin (j) etkisini değerlendirdik. Yalıtılmış konumdaki türlerin uyum başarısından, genotip uzayındaki ortalama uyum başarısı değeri olan 0,5 eksilterek R_i değerini tanımladık. Bu tanım bir türün ototrof, yani $R_i > 0$ olmasına ya da zorunlu heterotrof, yani $R_i < 0$ olarak ele alınmasına olanak veriyordu. Ayrıca, i türünün j türleriyle etkileşim kurduğu durumda 0,5 eksiltilmiş uyum başarısını temsil eden a_{ij} değerini de tanımladık. Bu tanım da etkileşimlerin ya karşılıklı yarar ilişkisi, yani $a_{ij} > 0$ olmasına ya da rekabet ilişkisi, yani $a_{ij} < 0$ olmasına olanak veriyordu. Her bir tür için taşıyıcı kapasiteyi temsil eden K değerinin sabit olduğunu varsaydık. Bunun ardından her bir türe bildiğimiz lojistik denklemi uyguladık:

$$dX_i / dt = X_i (Ri - (X_i / K) + (\sum a_{ij} X_j / K))$$

Denklemde X_i her bir i türünün popülasyon nüfusunu temsil ediyor. Diğer türlerle etkileşimi olmaması durumunda, her bir tür $Xi = R_iK$ ile hesaplanan durağan popülasyona ulaşırdı. Genellikle, diğer türlerle karşılıklı yarar ya da rekabet ilişkisi olarak nitelendirilen pozitif ve negatif etkileşimler sonucunda her bir türün ulaştığı popülasyon düzeyi değişecektir. Türlerin mutasyon geçirmesine izin verilen çalışmalarda, önce başlangıçta yaban tipten daha seyrek görülen ama daha sonra yaban tipten daha hızlı çoğalan bir mutantın yaban tipte popülasyonun bütününün yerine geçene kadar hızla çoğalmaya devam ettiğini doğruladık. Böylece belli koşullar altında başlangıçtaki popülasyonun işgal edilme kapasitesini doğruladıktan sonra, bunun yerine daha basit evrimsel dinamikleri geçirdik: Mevcut birlikte evrim bağlamında başlangıçta

bir mutant yaban tipten daha hızlı çoğalıyorsa, popülasyonun bütününün bu mutanta dönüşmesini sağladık.

Göründüğü kadarıyla, bu popülasyon dinamiği modellerinin analizi yukarıda tartışılan daha basit dinamikleri temel alan sonuçları doğruluyor, ama bununla kalmayıp eldeki sonuçları popülasyonların yoğunlaşma dinamiklerini ve genotip değişikliklerini inceleyen alana da genişletmemize de olanak veriyor. Yukarıdaki gibi iç bölgedeki, kenarlardaki ve köşelerdeki türlerin bitişik dört, üç ya da iki komşuyla etkileşim kurduğu 5 x 5 ekosistemi analiz ettiğimiz gibi, iç bölgedeki türlerin (bitişiklerindeki ve çaprazlarındaki) en yakın sekiz komşuyla, kenarlardaki türlerin en yakın beş komşuyla, köşelerdeki türlerin de en yakın üç komşuyla etkileşim kurduğu değiştirilmiş 5 x 5 ekosistemini analiz ettik. Bu iki sistem türünde başlıca sonuçların birbirinin aynı olduğu görüldü. Aralarındaki dikkat çekici bazı farklılıklar da var; belli bir türle bağlantılı tür sayısı arttıkça ekosistemlerde değişkenlik artabiliyor, Nash dengesine kolayca ulaşabilmek için daha yüksek bir K değeri olması, dolayısıyla maksimum popülasyon büyüklüğüne olanak veren optimal K değerinin artması gerekiyor. Tablo 6.1'de bu veriler özetleniyor. Dikkat ederseniz, K = 4 olduğunda uzun süreli optimal popülasyon büyüklüğüne, en yüksek ortalama a_{ij} bağlantı düzeyine, en yüksek karşılıklı yarar sağlayan bağlantı oranına ve en yüksek R_i değerine ulaşılıyor ve kabul edilen mutasyon sayısının K = 2 düzeyindeki ortalamaya göre hızla düştüğü gözlemleniyor. K = 4 olduğunda da düzene doğru faz geçişine yaklaşıldığını görüyoruz.

TABLO 6.1 *Kare Tabloda 5 x 5 Ekosistem*

K	Popülasyon	a_{ij}	Karşılıklı yarar fraksiyonu	R_i	Tür başına mutasyon sayısı
0	1593	0,009	0,506	0,158	47,4
2	2103	0,077	0,600	0,205	38,2
4	2264	0,138	0,657	0,210	14,0
8	2064	0,090	0,599	0,196	10,2
16	1276	0,027	0,522	0,158	5,3

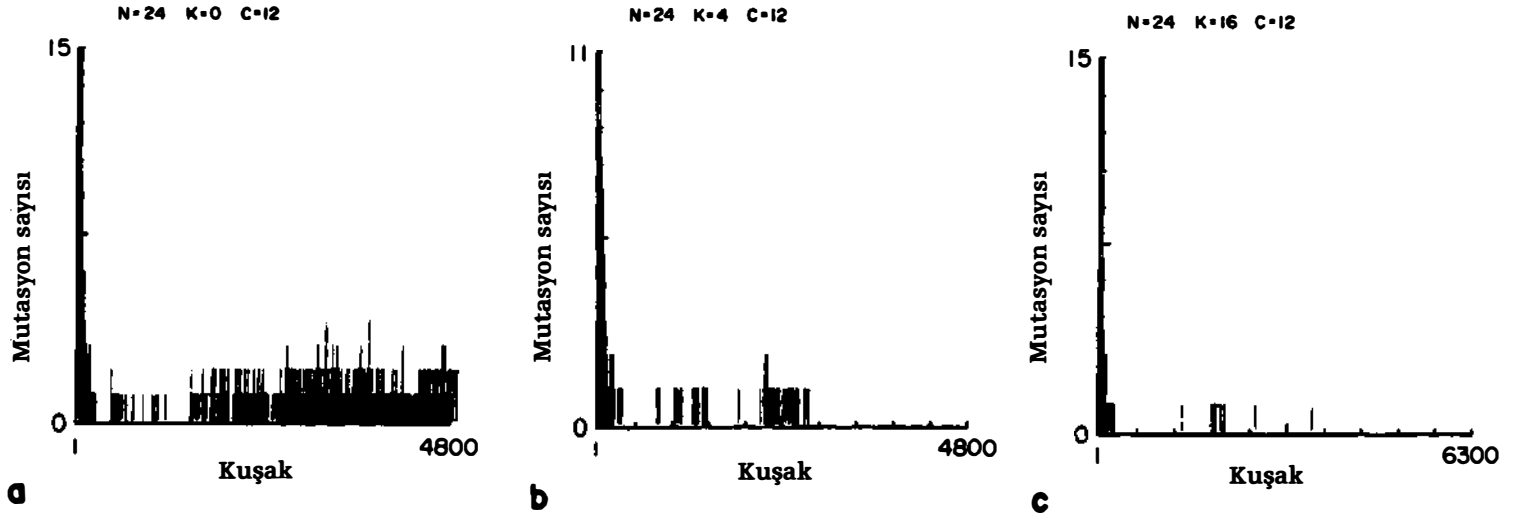
Not: İç bölgedeki türlerin her biri sekizer komşuyla bağlantılı; kenarlardaki türler beşer komşuyla bağlantılı; köşelerdeki türler de üçer komşuyla bağlantılı. Tabloda popülasyon, bir türün ekosistemdeki uzun süreli ortalama popülasyon yoğunluğunu veriyor; a_{ij}, ekosistemdeki 25 tür arasındaki ortalama karşılıklı yarar ilişkisi değerini veriyor; karşılıklı yarar fraksiyonu, $a_{ij} > 0$ olan her türle bağlantı oranını, yani belli ölçüde karşılıklı yarar ilişkisi olan türler arasındaki bağlantı oranını veriyor; R_i, 25 türün kendiliğinden ortalama büyüme hızını veriyor (pozitifse ototrof olduğunu gösteriyor); tür başına mutasyon sayısı ise simülasyonda kapsanan birlikte evrim döneminde türlerin kabul ettiği mutasyon sayısını gösteriyor.

Şekil 6.14'te her bir türün sekiz, beş ya da üç komşuyla etkileşim kurduğu 5 x 5 ekosistem simülasyonunda her kuşakta 25 türün her biri tarafından kabul edilen mutasyon sayısı temelinde donmuş bileşenlerin oluşmaya başlama süreci inceleniyor. Dikkat ederseniz, *K* değeri *C* değerine göre minimal düzeyde olduğunda (*a*), döngüler sürdükçe türler mutasyon geçirmeye devam ediyorlar. Bu da sistemin hiçbir zaman Nash dengesine ulaşamaması anlamına geliyor. Buna karşılık, *K* = 4 olduğunda (*b*) ya da *K* değeri *C* değerinden çok daha büyük olduğunda (*c*), türlerin çoğu birkaç yüz kuşak sonra uyum başarısı daha yüksek mutant bulmaktan vazgeçiyor, dolayısıyla ekosistem büyük ölçüde donmuş ve değişmeyen bir halde kalıyor. Öte yandan, bu çalışmada uyum başarısı daha yüksek ya da açgözlü dinamikler yerine rastgele dinamikler kullandığımız için, sistemlerin gerçekten Nash dengelerine ulaşıp ulaşmadıklarından tam olarak emin olamıyoruz.

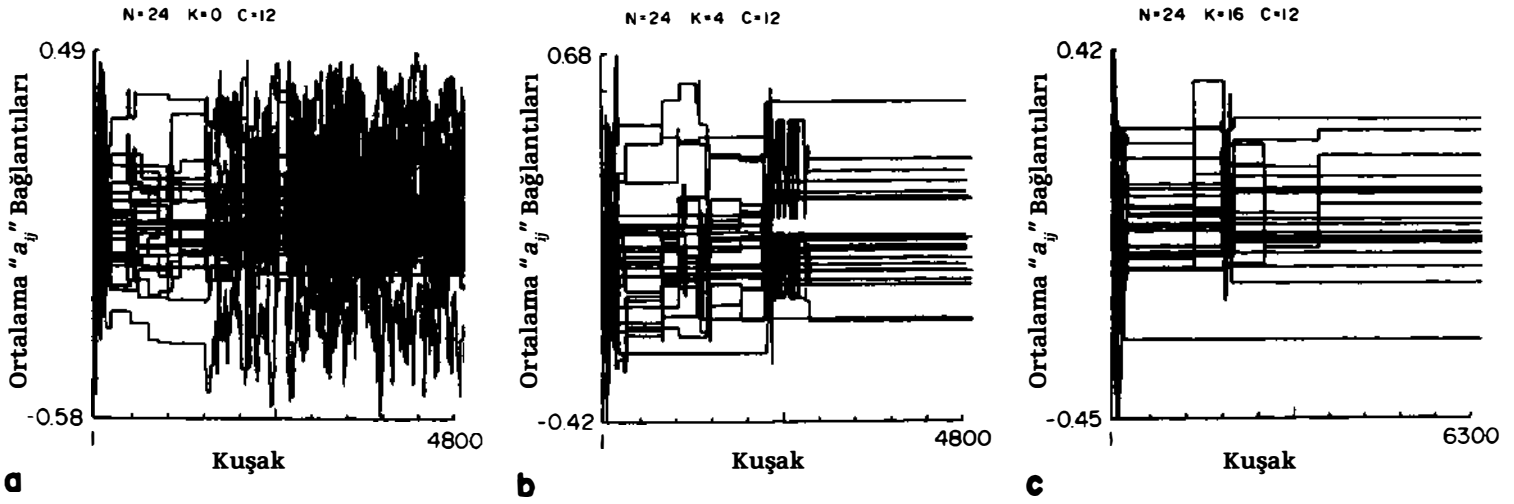
Şekil 6.15'te bu modellerde karşılıklı yarar ilişkisinin ortaya çıkışı inceleniyor. Her bir tür kendiliğinden çoğalıyor, bu durumda da ototrof olarak kabul edilebilir. Ancak ayrıca, her bir tür diğer türlerle etkileşimlerinden yarar ya da zarar görebiliyor. *NK* modeli, *C* bağlantıları aracılığıyla her bir türün birlikte evrilen bağdaşlarından yardım alacak şekilde genotipini değiştirmesine olanak veriyor. Tablo 6.1'de her durumda ortalama a_{ij} değerinin 0'dan büyük olduğu görülüyor. Görüldüğü gibi, bu sistemlerde karşılıklı yarar ilişkisinin ortaya çıktığını görüyoruz. Tablo 6.1'de a_{ij} değerlerinin önce arttığı, daha sonra *K* arttıkça düştüğü de gözden kaçırılmamalı. Şekil 6.15'da ayrıntılar görülüyor. *K* = 0 olduğunda, birlikte evrilen değişiklikler donmamış ekosistemde yayılırken, *aij* değerlerinde yoğun dalgalanmalar gözlemleniyor. Bu dalgalanmalar a_{ij} değerlerinin düşük kalmasına yol açıyor. *K* = 4 olduğunda, dalgalanmalar seyreliyor ve 2400'üncü kuşak dolaylarında duruyor; karşılıklı yarar sağlayan bağlantı oranının maksimum düzeyde olduğunu gözlemliyoruz. *K* = 16 olduğunda, ekosistemler kolayca donuyor ama karşılıklı yarar sağlayan bağlantı oranı düşüyor ve ortalama a_{ij} değerleri optimum düzeyin altına iniyor. *K* değeri büyük olduğunda, belki de sistemlerin hepsinde birbiriyle çelişen daha fazla sayıda kısıtlama olduğu için, bulgular karşılıklı yarar etkileşimlerinin daha zor olabileceğini düşündürüyor. Bu da bize ara nitelikte bir *K* değeri olan *K* = 4'ün, güçlü karşılıklı yarar etkileşimlerinin kurulmasını kolaylaştıran optimum bir değer olabileceğini gösteriyor.

Şekil 6.15 de ayrıca (1) bu ekosistem modellerinde sessizlik dönemlerinin ve değişim atılımlarının nasıl sarsıcı bir şekilde yayıldığı görülüyor ve (2) *K* = 4 ve *K* = 16 koşullarında Nash dengelerine ya da buna yakın durumlara ulaşıldığı açıkça gözlemlenebiliyor.

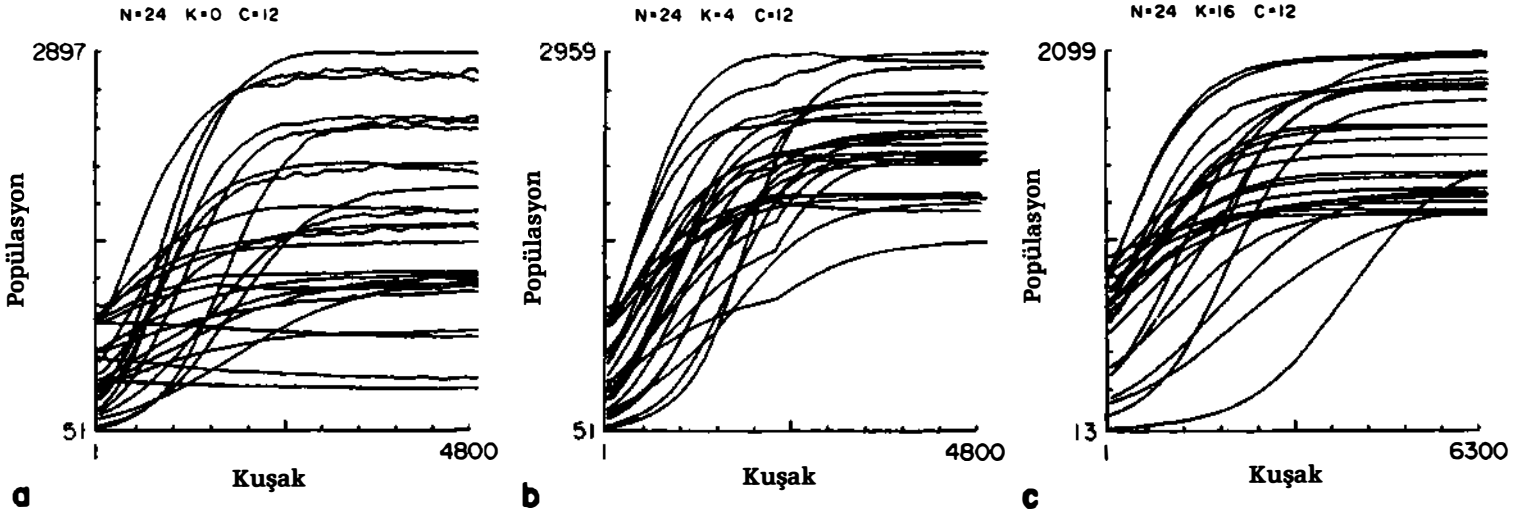
Şekil 6.16'da bu durumlarla ilgili popülasyon dinamikleri gösteriliyor. Dikkat ederseniz, en yüksek *K* değeri olan *K* = 16'da popülasyon yoğunlukları taşıma kapasitesine doğru rahatça artıyor. *K* değeri düştükçe popülasyonun davranışı dengesizleşiyor. Genotip değişiklikleri popülasyonun değişme hızında



Şekil 6.14 $K \geq 4$ olması koşuluyla 5 x 5 ekosistem simülasyonunda, her kuşakta 25 türün her biri tarafından kabul edilen mutasyon sayısı temelinde donmuş bileşenlerin oluşmaya başlama süreci. (a) $K = 0$, (b) $K = 4$, (c) $K = 16$. Her durumda, $N = 24$, $C = 12$.



Şekil **6.15** *5 x 5 ekosistem simülasyonunda karşılıklı yarar etkileşimlerinin evrimi. Rakamlar her türün zaman içinde diğer türlerle kurduğu bağlantı ortalamalarını, a_{ij} gösteriyor. Sıfırdan büyük değerler karşılıklı yarar ilişkisi kurulduğunu, sıfırın altındaki değerlerse rekabetçi etkileşimleri gösteriyor. (a) K = 0, (b) K =4, (c) K =16. Her durumda N = 24, C = 12.*



Şekil 6.16 5 x 5 ekosistemde popülasyon dinamikleri. (a) K = 0, (b) K = 4, (c) K = 10. Her durumda N = 24, C = 12.

süreksizlikler olarak karşımıza çıkıyor. $K = 0$ olduğunda işlem sırasında birkaç türün yoğunluğunda tekdüze bir *azalma* olduğu izlenimi ediniliyor. Tablo 6.1'de vurgulandığı gibi, bütün türlerin toplam yoğunluğu önce artıyor, ardından da K arttıkça azalıyor ve $K = 4$ olduğunda maksimum düzeye ulaşıyor. Bu da bize, tıpkı yukarıdaki daha basit dinamiklerde olduğu gibi, uzun süreli uyum başarısı ortalamasını optimal düzeyde tutan ara bir K değeri olduğunu gösteriyor. Ancak bu kez uyum başarısının açıkça popülasyon yoğunluğu şeklinde ifade edildiğini görüyoruz.

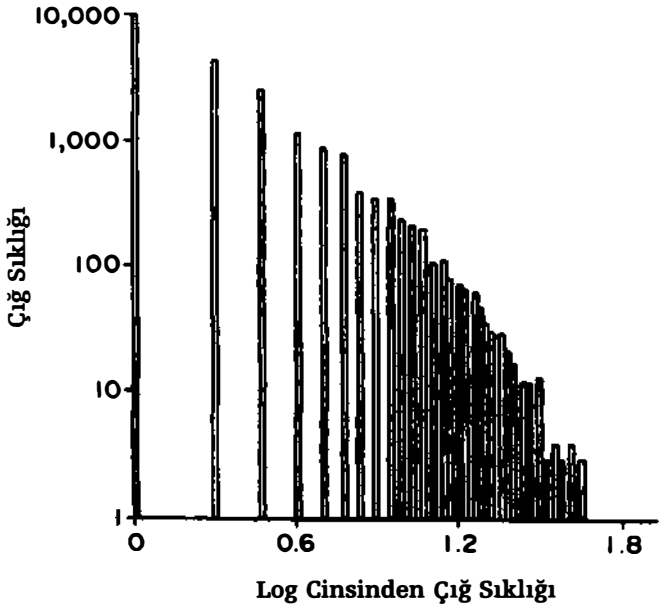
Hem popülasyon dinamikleri dahil edilmemiş hem de popülasyon dinamikleri dahil edilmiş birlikte evrilen ekosistemlerde elde edilen bu sonuçlar, seçilimin evrim kapasitesini başarıyla optimize eden birlikte optimize edilmiş yapıların bulunduğu birlikte evrilen sistemlere ulaşılmasını sağlayabileceğini ve optimum yapıya kaosun eşiğinde ulaşıldığını gösteren ilk ciddi ipuçlarını sunuyor. Bu türden sistem modellerinde kendiliğinden örgütlenen sınırda asılı kalmış bir kritik duruma yakın sonuçlar elde edilmesi hayli şaşırtıcı. Derinde yatan soru bu fenomenlerin ne ölçüde genel geçer olabileceği sorusu. Bu soruların yanıtının bilmediğimiz açık. Yine de, bu fikir genelde akla uygun geliyor. Kuşbakışı ele aldığımızda, *NK* sahalarında böyle bir süreçle karşılaşmamızın nedeni, lokal optimum sayıları arttığı ve tepe yamaçları dikleştiği halde, K değeri N değerine göre arttıkça lokal optimumların uyum başarısındaki azalma olabilir. C ve S'ye göre optimal bir K değeri olmasını da işte bu zıt kuvvetler arasındaki denge zorunlu kılıyor ve birlikte evrilen süreçlerin saha yapısını ve bağlantıları ayarlayabilmesi de bu sayede mümkün oluyor. N'ye göre K değerinin artması karmaşık sistemlerde birbiriyle çelişen kısıtlamaların artması anlamına geldiğine göre, engebeli sahalarda bu nitelikler çok yaygın özellikler olabilir. Eğer birbiriyle çelişen bu gibi kısıtlamalar sonucunda genelde uyumluluk sahalarına giderek daha engebeli ve çok doruklu bir yapı egemen oluyorsa, o zaman kaosun eşiğinde asılı kalan birlikte evrimin, neredeyse evrensel bir birlikte evrim özelliği olduğunu söyleyebiliriz. Böyle genel bir sonuç biyoloji, sosyal bilimler, hatta belki de fen bilimlerinin birçok alanını etkileyecek, gerçekten heyecan verici bir durum olurdu.

Kaosun Eşiğinde Yapay Yaşam: Tierra'daki Yokoluş Olaylarında Kuvvet Yasasına Uygun Bir Dağılım

Ekolog Tom Ray tarafından yürütülen bütünüyle bağımsız bir araştırma da, birlikte evrilen sistemlerin kaosun eşiğinde asılı kalan ekosistemler yarattığını düşündürüyor. Kısaca aktarırsak, Ray organizmaların bilgisayarın bellek öbeğinde kısıtlı bir alanda kendiliğinden üreyen bilgisayar programlarından oluşan model ekosistemleri araştırmaya başlamış. Tierra adını verdiği dünyasını Ray kendisi tohumluyor ve bu işlemde kendiliğinden üreyen tek bir bilgisayar programı tipi kullanıyor. Bu işlem sırasında kod bazı mutasyonlar geçirebili-

yor. Böylece çeşitlenen model organizmalar bilgisayarda işlem zamanı bulabilmek için birbirleriyle yarışıyorlar. Bir "tırpancı" yavaş üreyen organizmaları ortadan kaldırıyor. Ray bu ilginç sistemde esas olarak model organizmalar arasında işlevsel etkileşimlerin ortaya çıkışını araştırıyor. Nitekim gerçekten de böyle birçok işlevsel rol doğuyor. Bazıları çok şaşırtıcı. Bazıları çok eğlendirici. Ray'in yaratıkları kaçınılmaz biçimde hep birlikte bir ekosistem yaratıyorlar ve bu ekosistemde birlikte evrildikleri bağdaşlarıyla çoğu zaman işbirliği yaparak, çoğu zaman da onlardan bir şeyler çalarak kendi bireysel yaşamlarını sürdürüyorlar. Ama Ray'in organizmalarının yokoluşu da gözlemleniyor. Peki kaosun eşiğine ilişkin kanıtlar var mı?

Ray'den Tierra'da gerçekleşen yokoluş olaylarının büyüklük dağılımını da incelemesini istedim. Şekil 6.17'de Ray'in bildirdiği sonuçlar görülüyor. Verilerin kuvvet yasasına uygun olduğu ama çok geniş çaplı yokoluş olaylarının bu eğilimin dışında kaldığı görülüyor. Bu durum çığ büyüklüklerine bir üst sınır koyulan modelde etkilerin sonlu bir büyüklükte kalmasını yansıtıyor olabilir. Bu veriler Ray'in sisteminin bir sınırda asılı kalma hali olduğunu düşündürse de, bu izlenimi doğrulamak için sistemi daha ayrıntılı incelemek gerekecek.



Şekil **6.17** *Ray'un Tierra simülasyonlarında yokoluş olaylarının log cinsinden büyüklük dağılımını gösteren logaritmik grafik. Bir yokoluş olayının büyüklüğü, tanımlanmış kısa zaman dilimlerinde yok olan genotip sayısına denk düşüyor. (Tom Ray'in izniyle yayımlanmıştır.)*

Sonuçlar sonraki analizlerde de doğrulanırsa, bu çok önemli bir bulgu olur. Ray'in model organizmalarının, içinde yaşadıkları dünyayı karşılıklı etkileşim içinde inşa eden, birlikte evrilen miyop uyarlanımsal failler olduğu açık. Peki bu dinamiklerin genel çekicisi bu sınırda asılı kalma eşiği olabilir mi? Güçlükle fark edilmekle birlikte, Şekil 6.17'deki eğrinin, Raup'un evrim kayıtlarındaki yokoluş olaylarına ilişkin verilerde gözlemlenen rahatsız edici bulguya benzer şekilde hafifçe dışbükey olduğu görülüyor. Henüz kanıt niteliğinde olmamakla birlikte, her iki ipucu da evrensel olarak bütün karmaşık ekosistemlerin kaosun eşiğine yaklaştıklarına işaret eden ipuçları.

Bu birlikte evrim tartışmasını, türleşmeyle yokoluş olayları arasındaki bağlantı ile ekosistem ağlarının evrimi arasındaki bağ konusuna değinerek sonlandırmak istiyorum.

Türleşme, Yokoluş ve Ağ Yapısı Arasındaki Bağlantıda Endojen İşlemlerin Rolü Ne?

Türleşme ve yokoluş atılımlarını da, yeni türlerin ekosisteme dahil edilmesini de birlikte evrilen endojen bir işlem süreci tetikliyor olabilir. Bunu gayet basit bir şekilde ifade edebilirim: Dış dünyadaki değişiklikler kadar, türleşme olayları ve yokoluş olayları da ağın yapısının değişmesine neden olarak çığ şeklinde uyum başarısı dalgalanmaları yaratabilir, bu da yeni türleşme ve yokoluş olaylarının yolunu açabilir. Bu da yalnızca değişen fiziksel ortamlardaki değişikliklere bağlı dış şokların değil, endojen bir dinamiğin de ekosistemin mevcut yapısına bağlı olarak türleşme ve yokoluş süreçlerini düzenleyebileceğini düşündürüyor. Örneğin, ağın bir noktasındaki bir türleşme olayı sonucunda doğan, aynı soydan gelen diğer türlerle bağlantılı bir türü ele alalım. Şekil 6.6'da gördüğümüz gibi, etkileşim içindeki tür sayısı arttıkça, Nash dengesine ulaşmak için bekleme süresi artacak, Nash öncesi dönemdeki ortalama uyum başarısı düzeyi düşecek ve uyum başarısındaki dalgalanmaların yüksekliği artacaktır. Böylece, ekosistem ağının bir noktasında yeni bir türün ortaya çıkması ağın lokal bağlantı oranını artıracak ve bölgedeki donmuş bileşenin erime eğilimi göstermesine yol açacaktır. Bu erime komşu az sayıda türün donmuş Nash dengesinde bir kaymaya yol açacaktır. Bu kaymanın ardından da ağın o bölgesindeki bütün türlerin uyum başarılarındaki dalgalanmalar artacak ve uyum başarısı düşecektir (çünkü Nash öncesi dalgalanmalar sırasında uyum başarısı genellikle Nash dengesi döneminden daha düşüktür). Daha önce uyum başarısını düşüren dalgalanmaların yokoluş olasılığını artırabileceğini varsaymıştık, ama uyum başarısını düşüren bu gibi dalgalanmalar sırasında daha gelişmiş varyantlara giden yollar da artar. Böylece uyum başarısını düşüren dalgalanmalar hem türleşme hem de yokoluş olasılığını artırıyor olabilir. (Uyum başarısıyla türleşme arasındaki ilişkinin karmaşık olduğu açık. Popülasyonun küçülmesi yeni genotiplere doğru arayışları da azaltacaktır. Öte

yandan, eşeyli üreyen popülasyonlarda popülasyonun küçülmesi ortamdaki yalıtılmış ada sayısını yükseltecek, böylece türleşme hızını artıracaktır. Kaldı ki yokoluşun rekabeti azaltacağını, bu durumda onu türleşmede artışların izleyebileceğini de tahmin edebiliriz.) Kısacası, birlikte evrilen çığ şeklindeki değişiklikler sitem çapında yayılan türleşme olaylarına da, yokoluş olaylarına da yol açabilir. Buna karşılık, türleşme ve yokoluş olayları ekosistem ağının yapısını değiştirecek ve böylece çığların yayılmasını kolaylaştırabilecektir. Türleşme ve yokoluş olayları yanında, sistemin yapısını ekosistemdeki yeni yeni göç giriş ve çıkışları da değiştirir. Mesele bu gibi birlikte evrilen ağlarda üyeler, üyeler arasındaki bağlantılık oranı ve uyumluluk sahalarının yapısı değiştikçe, ağ davranışında ne gibi değişiklikler olduğunu anlamak. Günümüzde bunu açıklayabilecek bir teorimiz yok.

Hiç değilse şu bileşenlerin gerekli olduğu söylenilebilir:

1. İster türleşme ister göç sonucunda ortaya çıksın, yeni türler yerel bağlantı oranındaki bir artışa adapte olabilirler; bunu da K değerlerini artırarak ya da azaltarak, nişlerini farklılaştırarak ya da komşularına bağlanma derecelerini değiştirerek gerçekleştirirler. Türler birbirlerine benzeyen ve birbirinin yerine geçebilen bir tür grubuyla etkileşim kurarak da fiili bağlantı sayılarını azaltabilirler; tilki ile tavşan, yabani tavşan ve sincap arasındaki etkileşim buna örnek verilebilir. Böyle yaygınlaşabilen etkileşimlerin değişiklikler karşısındaki duyarlılığı, birlikte evrilen çiftler arasındaki etkileşimlere göre daha düşüktür.
2. Göründüğü kadarıyla türleşme ile yokoluş olasılığı arasındaki denge belirleyici önem taşıyor. Eğer uyum başarısını düşüren dalgalanmalar yoğunlaşırken türleşme olasılığı her zaman yokoluş olasılığından daha fazlaysa, ekosistem ağındaki lokal erimeler sonucunda dalgalanmaların artmasını, bunun hızlı bir türleşmeye neden olmasını, böylece ekosistemdeki bağlantılılık oranının büyümesini ve bütün sistemin erimesine yol açmasını bekleyebiliriz. Böyle yaygın bir erime sonucunda sistemin bütünü çılgınca dalgalanacak ve türleşmenin daha da artmasına yol açacaktır. Bununla birlikte, böyle hızlı bir türleşme sürecinin sonsuza kadar sürmesi mümkün olamaz; hiç değilse toplam biyokütle miktarının tutulan güneş enerjisiyle sınırlı kalması ve üye sayısı az olan çok büyük sayıda türün kolayca bütünüyle yok olabilmesi bunu engelleyecektir. Böylece, sonunda yokoluş hızı türleşme hızını aşacaktır. Bu ve diğer bazı nedenlerle türleşme ve yokoluş hızlarının sonunda kabaca dengelenmesini beklememiz gerekir. Nitekim evrim kayıtları böyle dengelenmelere tanıklık ediyor. Kambriyen ve erken Fanerozoik dönemlerde türleşmenin yokoluştan daha hızlı olduğunu, buna karşılık Fanerozoik dönemin kalan bölümünde bu iki hızın hemen hemen birbirine eşitlendiğini görüyoruz (Raup 1986).

3. Zaman ölçeklerinin neye göre ele alındığı da önemli. Eğer türleşme ya da göç, türler arasındaki bağlantılılık oranlarının ya da *K* değerlerinin değişim hızından daha yavaşsa, küçük çapta bir türleşme fazlası artı içe göçün yokoluş artı dışa göçten biraz daha yüksek olması ekosistemde erimeye yol açmayabilir. Eğer bu süreçler dengelenirse, donmuş halin kararlılığının sürmesini belirleyecek etmen, eski üyelerin çıkış hızı ve yeni üyelerin yapıya uyum hızı ile söz konusu yapının değişebilme hızı arasındaki farklılıklar olacaktır.

Bu kaba taslak değerlendirmeler geliştirilecek teorinin dört fenomeni birlikte ele alması gerektiğini ortaya koyuyor: türleşme ile yokoluş arasındaki denge, içe göçle dışa göç arasındaki denge, üyelerin ekosistemle bütünleşmeleri ve çığların ekosisteme yayılması. Stenseth (1985) bu konularının bazılarını ele aldı, ama analizlerinde donmuş bileşen kavramı yoktu. Burada tartışılan donmuş bileşenlerin rolünü de kapsayan yaklaşımda, ekosistemlerde genellikle, yeni üyelerin sistemle bütünleşme hızına, eski üyelerin sistemden çıkışına ve fiziksel ortamın dış şoklarına direnebilecek ölçüde donmuş bir bileşen bulunan kendiliğinden örgütlenmiş bir kritik duruma doğru bir birlikte evrilme süreci yaşandığı ileri sürülüyor.

Son olarak da bu temaların bizi yeniden üçüncü bölümde ele aldığımız bir temaya götürdüğüne dikkat edelim. O bölümde sabit ve deformasyon halindeki uyumluluk sahalarında homoplazi ve ıraksayan ve yakınsayan dallanmalar sorunlarıyla karşılaşmıştık. Birlikte evrimin hızını sahaların bağlantı zenginliği, birlikte evrilen bağdaş sayısı ve ekosistemin yapısı belirliyor. Böyle bir birlikte evrim sırasında her bir bağdaş türleşebilir ve deformasyon halindeki sahalarda ıraksayıp yakınsayabilir. Dolayısıyla, bu gibi sahalardaki yakınsama ve ıraksamaların, bu somut durumda *N*, *K*, *C* ve *S*'den oluşan birlikte evrim parametreleri ve ekosistem yapısı tarafından ayarlandığını anlıyoruz. Böylece, birlikte evrilen sistemlerin yapısı ile tür sayısı, türleşme ve yokoluş hızları ve sahaların engebelik ve bağlantı düzeyi arasında ilişki kuran bir teoriye ulaşabilirsek, sonunda ıraksama ve yakınsamayı bağlantılı birlikte evrilen sistemlerin içsel dinamikleriyle birlikte ele alan bir çerçeve elde edebileceğiz.

BİRLİKTE EVRİME İLİŞKİN SONUÇLAR

Birlikte evrim konusunu bağlantılı *NK* sahalarla sınırlı olarak tartıştık ve her bir sahadaki popülasyon akışını ya da yeni türler tarafından işgal edilen birlikte evrilen ekosistem davranışlarını (Roughgarden 1979; Pimm 1982) doğrudan ele almadık. Bu alanlarda daha ayrıntılı incelemelerin yapılması gerektiği açık. Yine de, benimsediğimiz yaklaşımın genel dinamikler arasında saha yapısına, saha bağlantılarına, birlikte evrilen bağdaş sayısına ve ekosistemin yapısına odaklanmaya olanak vermesi gibi üstünlükleri var. *NK* ailesi bu soruların dile

getirilmesine kolayca fırsat veren ilk saha ailesi olduğu izlenimini veriyor. *NK* saha ailesi bağıntılı saha ailelerinden yalnızca biri olduğu halde, bağlantılı sahalar imgesinin çok genel bir kavram olduğunu gözden kaçırmamak büyük önem taşıyor. Bu kavram, her bir failin çok sayıda eylem seçeneği olan ve her birinin uyum başarısı bir tür kazanç matrisine göre belirlenen birlikte evrilen bileşenleriyle çok sayıda sistemi kapsıyor. Eğer her bir failin şu ya da bu ölçüde lokal sayılabilecek adımlarla kendi eylem uzayını keşfetmesi gerekiyorsa, bu durumda söz konusu fail şu ya da bu ölçüde engebeli olan kendi sahasında tepeye tırmanmaya çalışıyor demektir. Bunu yaparken de bağdaşlarının sahalarının eğilip bükülmesine ve deforme olmasına yol açacaktır. Böyle birlikte evrilen sistemlerin yapısı ve bağlantıları bilinmiyor, ama var oldukları açık. Birlikte evrilen sistemlerin başarılarını biriktirebilmeleri ve uyum başarılarını oldukça yüksek bir düzeye çıkarıp o düzeyde sürdürebilmeleri için gerekli koşulların bir bölümünü araştırdık.

Bu koşulların bir bölümünü belirlemiş olabiliriz. Sahalar ayarlanırken, her bir türün epistatik bağlantı zenginliğinin, kabaca türler arası bağlantı sayısı çarpı her bir türün etkileşim kurduğu diğer tür sayısına eşit olması gerekiyor. Bu çok kaba taslak bir ifade ama daha ileri araştırmalara açık. Ama bize saha yapısının ve bağlantılarının birlikte evrimi nasıl etkilediği üzerine düşünmek için bir atlama tahtası sunuyor. Ayrıca böylece, bireysel düzlemde etkin olmalarına karşın birlikte evrime şekil vererek ekosistemde geriye kalanların iyi durumda olmasını sağlayan seçilim kuvvetleri saptamış olabiliriz.

Birlikte evrimin ekosistemin yapısı tarafından yönetildiğini gösteren kanıtlar elde ettik. Bu pek şaşırtıcı değil. Ekosistemlerdeki donmuş bileşenlere ilişkin kanıtlar da elde etmemiz ve türleşme ve yokoluş olaylarının yayılmasına ekosistem ağındaki dengesizliklerin yol açma olasılığını tartışmaya açmamız daha beklenmedik açılımlardı. En önemlisi, organizmaların adapte oldukları uyumluluk saha yapılarının ve organizmaların sahaları arasındaki bağlantıların da seçilimle değişime açık olduğunu, bunun her bir organizmanın uyum başarısını artırdığını gördük. Organizmalar aralarında oynadıkları oyunları hep birlikte evriltiyorlar. Bunun şaşırtıcı bir sonucu da, her bir organizma kendi oyununu değiştirirken, bunun birlikte evrilen ekosistemin bütününün kaosun eşiğine ulaşmasına neden olması.

Burada tekrarlamakta yarar var: yüksek *K* değerlerinin düşük *K* değerlerinden daha iyi olabileceği, birbirinden hayli farklı iki durum saptadık. Üçüncü bölümde *K* değerlerinin yüksek olduğu sahalarda lokal optimumlar düşük düzeyler olduğu halde, sınırlı mutasyon hızlarında uzun süreli yüksek uyum başarılarının mümkün olabildiğini gördük. Buna, uyum başarısı tepelerinin yamaçlarının mutasyona bağlı dağılmayı dengeleyecek ölçüde dik olması yol açıyor. Bu bölümde de, *K* değeri yüksek olan sahalarda optimumlar daha düşük seviyelerde olduğu halde, *K* değerleri daha düşük olan türlerle karşılaştırıldığında *K* değerleri *C* değerlerine göre daha yüksek olan türlerin, sahalar

arasındaki güçlü bağlantılar sayesinde hızla deforme olan uyumluluk sahalarında görece daha yüksek uzun süreli uyum başarısı düzeylerine doğru birlikte evrilebildiklerini ve Nash dengelerine daha hızlı ulaşabildiklerini gördük. Yine buna da K değeri arttıkça uyum başarısı tepelerinde yamaçların dikleşmesi yol açabilir; böylece bağdaşlarının hareket halinde olduğu koşullarda her bir tür kendi sahasındaki deformasyonlara daha hızlı yanıt verme fırsatı buluyor olabilir.

ÖZET

Önceki bölümde karmaşık paralel–işlemli sistemlerde düzenin ortaya çıkışı ve uyarlanım kapasitesi için gerekli koşullar tartışılmıştı; bu bölümde de birlikte evrim tartışıldı. Her iki bölüm de yeni bir çalışma hipotezine işaret ediyor. Karmaşık görevleri yerine getirmede ve uyarlanımda en yüksek başarı düzeyine ulaşabilenler, içsel yapıları katı rejimde olmalarına, ama kaosun eşiğine yakın bir noktada asılı kalarak dengelenmelerine elverecek şekilde yapılanmış organizmalar olabilir. Birlikte evrilen sistemlerde en yüksek uyum başarısını sürdürebilenlerin, üyeleri uyumluluk saha yapılarını ve bağlantılarını ekosistemin bütünü kaosun eşiğinde asılı kalacak şekilde ayarlayanlar olması mümkün. Bunlar temelinde de, seçilimle hem içsel olarak hem de hep birlikte böyle asılı kalmış sistemlere ulaşılabileceği hipotezini benimseyebiliriz. Doğru yoldaysak, önemli bir geçici sonuca varabiliriz: Seçilim, bir seçici dinamikler çekicisi sayesinde evrilebilme kapasitesini optimize ederek genelleşmiş bir sınırda asılı kalma halinin evrilmesini sağlayabiliyor. Gelin bu konuyu daha ayrıntılı ele alalım.

Başarıyla birlikte evrilme kapasitesi kolay değildir; öfkeli Kızıl Kraliçe'nin kaotik tikleri bile buna engel olabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar birlikte evrimin başarılı olabilmesi için gerekli koşullar konusunda kesin olmayan bazı sonuçlara varabileceğimizi düşündürüyor. Uyumluluk sahalarının yeterince engebeli olması, böylece sahalar arasındaki zengin bağlantıları ve her bir saha üzerinde etkili bağdaş sayısını dengeleyebilmesi gerekiyor. Öte yandan, Kızıl Kraliçe'den kaçınabilmek için türün her bir üyesinin yeterince çok sayıda epistatik bağlantısı olması, böylece birlikte evrilen bağdaşların epistatik bağlantılarını dengeleyebilmesi gerekiyor.

Bu parametreleri ayarlayarak birlikte evrimin genellikle başarılı olmasını mümkün kılabilecek bazı seçilim kuvvetlerini saptadık. Bir tür seçici meta dinamik olarak, adeta görünmez el gibi etki yapan seçilim, türlerin tek tek üyeleri üzerinde etkili olarak uyumluluk sahalarının istatistiksel yapısını değiştirme ve diğer bağdaşlarla bağlantılarını etkileme yoluyla, ekosistemlerin düzenle kaos arasındaki faz geçişinde asılı kalmasını sağlıyor olabilir. Bu türden yapıları oluşmuş ekosistemler bünyelerinde erimek üzere olan donmuş bileşenleri barındırır, uzun süreli uyum başarısını optimize eder ve birlikte evrilen çığ

şeklindeki değişikliklerin yayılmasını, eski türlerin gözden kaybolup yenilerin ortaya çıkmasını sağlar. Bu türden çığların ayırt edici bir özelliği olan büyüklükle sıklık arasında kuvvet yasasına uygun bir dağılım olması bize fosil kayıtlarındaki yokoluş olaylarını açıklayabilecek bir hipotez sunuyor. Bununla birlikte ihtiyatlı olmakta yarar var. Düzenli rejimden kaotik rejime faz geçişi yaşanan ne kadar bağlantılı saha bulunduğu bilinmiyor. Faz geçişlerinin en yüksek uyum başarısına fırsat verdiği iddiasını genelleştirmenin mümkün olup olmadığı bilinmiyor. Seçilimin sürüklenmeye rağmen kaosun eşiğine ulaşmayı ve uzun süre orada kalmayı ne ölçüde başarabildiği kesinleşmiş değil. Ve bu bulguların gerçek birlikte evrilen sistemlere ne ölçüde uygulanabileceği henüz test edilmedi.

Birlikte evrimin başarılı olması için gerekli koşullara ilişkin bu sonuçlar uyarlanım sürecindeki sistemlerin içsel yapısı ve uyarlanım mantığıyla ilişkili olmalı. Eğer ekosistemler kaosun eşiğine birlikte evrilmeyi başarıyorlarsa, seçilimin sistemdeki organizmalar üzerindeki etkileri aracılığıyla gerçekleştirmesi gereken görevler şunlar: (1) Organizmaların uyumluluk sahalarında engebelilik derecesinin, (2) organizmalar arasındaki bağlantı zenginliğinin, (3) tek tek organizmalara ait uyumluluk sahalarının diğer fenotiplerin ya da organizmaların bolluk derecesindeki değişiklikler karşısındaki duyarlılığının ve (4) her bir türün nişinde bulunan diğer organizmaların sayı ve çeşitliliğinin ayarlanması sağlamak. Paralel işlemli Boole öğelerini kapsayan ağlar üzerindeki incelemelerimiz seçilimin uyumluluk sahalarının engebeliliğini esas olarak birkaç yoldan değiştirebileceğini ortaya koydu. Birincisi, düzenli rejimdeki ağlar çok düz sahalara, kaotik rejimdekiler çok engebeli sahalara, karmaşık rejimlerse kaosun eşiğine yakın karma yapıdaki engebeli sahalara adapte oluyor. Karmaşık rejimde bazı mutasyonlar muazzam davranış değişikliklerine yol açabilirken, büyük çoğunluğu ufak bazı davranış değişiklikleri doğuruyor. Bu karma yapı uyumluluk sahalarındaki büyük ve küçük deformasyonlar karşısında tampon işlevi görüyor. Bu gibi değişikliklerin çoğu karşısında elde hazır bir yanıt var. Böylece evrim sürecinde organizmanın düzen–kaos eksenindeki konumunun ayarlanması, söz konusu organizmanın sahasının engebeliliğini de ayarlayacaktır. Ayrıca, paralel işlemli ağlarda girdilerle çıktılar arasındaki "gizli birimleri" oluşturan bir dizi değişkenin sayıca azalması yoluyla gerçekleşen algoritma sıkıştırmalarının saha yapısındaki engebeliği artırdığını gördük. Organizmalar karmaşık rejime genellikle karmaşık davranışlara sahip olabilmek için adapte oluyorlarsa, o zaman karmaşık rejimde sahaların engebeliliği, sıkıştırmanın kontrol altında tutulması yoluyla da denetim altına alınabilir. Sahaların engebeliliği bu faktörlerce kontrol altında tutulduğuna göre, birlikte evrilerek topluca kaosun eşiğine yakın asılı kalmış ekosistemler elde etmek için optimize edilmesi gereken faktör adayları bunlar olabilir.

Kısacası, uyarlanım ve birlikte uyarlanım sürecindeki karmaşık sistemlerde donmuş bileşenler, düzenin koşulları, uyarlanım kapasitesi ve doğal seçilimle

kaosun eşiğine uyarlanım tekrar tekrar ortaya çıkabilecektir. Genelleşmiş bir sınırda asılı kalma halinin evrim dinamiklerinin nihai çekicisi olduğu ortaya çıkarsa, bu şaşırtıcı olmayacaktır.

Bu bölüm evrilen ve birlikte evrilen karmaşık sistemlerde uyarlanım doğrultusundaki evrimin başlıca niteliklerini özetlemeye çalıştığımız (2–6) beş bölümün sonuncusuydu. Bundan sonraki üç bölümde o göz kamaştırıcı soruya, yaşamın kökeni sorusuna döneceğiz.

İKİNCİ KISIM

Yaşamın Kristalleşmesi

Bu kitabın yedinci bölümünden onuncu bölümün sonuna kadarki ikinci kısmında çok aykırı bir olanağı araştıracağız: Yaşam büyük ölçüde olanak dışı olmak bir yana, katalitik polimerleri ve bunların etkilediği molekülleri kapsayan karmaşık sistemlerin beklenen bir ortak niteliğinden kaynaklanıyor olabilir. Derin anlamıyla yaşam organik reaksiyon olanakları uzayında hep birlikte kendiliğinden üreyen bir metabolizma olarak kristalleşen bir süreç olabilir. Bu doğruysa, yaşama doğru ilerleyen farklı birçok yol var ve yaşamın kökeni derinlerde yatıyor ama basit.

Bu gerçekten de çok aykırı bir düşünce. Çünkü yaşamın kökenini araştıran bilim insanlarının çoğu yaşamın temelinde RNA ya da RNA benzeri moleküllerin kendinin kalıbı olma özelliğinin yatması gerektiği kanısındalar. Bu kendinin kalıbı olma özelliği nedeniyle, herhangi bir RNA molekülünde baz çiftlerinin tamamlayıcıları önceden belli; böylece "çıplak bir gen" kendiliğinden üreyebiliyor. Araştırmacılarının çoğuna göre, replikasyonla çoğalan bu en basit moleküller çevrelerinde RNA, DNA ve *protein moleküllerini kapsayan karmaşık bir küme topluyorlar, kendiliğinden üreyebilen bu küme de metabolik akışın eşgüdümünü sağlayan ve evrilebilen sistem oluşturuyor.*

Buna karşılık, yedinci bölümde kendi kendini çoğaltmayan bir polimer topluluğunda gerçekleşen beklenen bir faz geçişiyle, yeniden üretilmelerini hep birlikte kendileri katalize eden daha karmaşık bir polimer topluluğuna geçildiğini savunan yeni yaklaşımı ele alacağız. Yaşamın kökenine ilişkin bu teoride herhangi bir molekülün kendini yeniden üretmesi gerekmiyor. Bunun yerine, bir molekül topluluğunda her bir molekülün oluşumundaki son adımın sistemdeki bir başka molekül tarafından katalize edilmesi temel alınıyor. Molekül çeşitliliğinde kritik bir karmaşıklık düzeyi aşıldığında bir faz geçişi gerçekleşiyor. Bu kritik düzeyde polimerler arasındaki reaksiyonların sistemdeki polimer sayısına oranı belli bir kritik değeri aşıyor ve polimerleri birbirine bağlayan, katalize edilmiş bir reaksiyon ağı oluşarak sistemdeki bütün molekül türlerini kapsıyor. Bu ağ, polimer sisteminin topluca kendini yeniden ürettiği katalitik bir kapalı döngü kristalleşmesi olarak karşımıza çıkıyor.

Aykırı bir görüş olmakla birlikte bu yeni teorik yaklaşımın sağlam teorik temellere dayandığını söyleyebiliriz; varılan sonuçlar prebiyotik kimya, kapsanan polimer çeşitleri ve bu polimerlerin kendini ya da kendine çok benzeyen öteki polimerleri dönüştüren kataliz reaksiyonlar hakkındaki farklı birçok varsayımı kapsıyor. Temel nitelikte yeni bir sonuca varmamızı da mümkün kılıyor: İlkesel açıdan moleküler sistemler, bir kalıptan kopyalanmayla çoğalan bildiğimiz molekül türleri anlamında bir genoma sahip olmaksızın kendi başlarına hem üreyebiliyor hem de evrilebiliyorlar. Kalıtsal varyasyonun, bunun sonucunda da uyarlanımsal evrimin genomu olmadan kendiliğinden üreyebilen bir moleküler sistemde gerçekleşebilmesi hiç de küçük çapta bir sonuç sayılmaz. Darwin'in evrim teorisinden, Mendel'in "kalıtım atomlarını" keşfetmesinden ve Weismann'ın germ plazma teorisinden beri biyologlar

evrimin gerçekleşebilmesi için bir genom olması gerektiğini savunageldiler. Bunun yanlış olduğunu ileri sürüyorum.

Ayrıca bu yeni teorik yaklaşımın her türlü teste açık olduğunu da belirtmekte yarar var. Eğer bu doğruysa, RNA ya da protein polimerlerini kapsayan karmaşık sistemlerin topluca otokatalitik olmaları gerekiyor.

Sekizinci bölümde bu yeni kavramları bağlantılı metabolizmanın kristalleşmesi alanına genişleteceğiz. Bağlantılı metabolizmanın da tek tek oluşmak yerine, tıpkı kendiliğinden üreyen katalitik polimer kümeleri gibi, katalitik işlev görme potansiyeli olan yeterli sayıda polimer yeterince karmaşık bir organik moleküller kümesiyle bir araya geldiği zaman gerçekleşen kendiliğinden bir faz geçişi sonucunda ortaya çıktığını düşünüyorum. Kanımca bu koşullarda katalize edilen reaksiyon sayısının mevcut molekül türlerinin sayısına oranının kritik bir eşiği aşıldı ve birbiriyle bağlantılı katalitik dönüşümleri kapsayan bir ağ oluştu. Bence yaşam birbiriyle bağlantısız ve düzensiz bir şekilde değil, tümleşik bir bütün olarak başladı.

Dokuzuncu bölümde önerdiğim bu yeni bakış açısı daha standart hipotezlerle karşılaştırılacak ve bunların hepsinin tutarlı bir tabloda bir araya getirilmeye çalışılacak. Bu bütünlüklü çerçevede önce katalitik RNA'ları, hatta belki de peptidleri kapsayan bir kendiliğinden üreyen metabolizmanın ortaya çıktığı, ardından da bir RNA polimerazın evrildiği görüşü önerilecek; bu RNA polimerazın da büyük bir olasılıkla bir katalitik RNA dizisi ya da ribozim olabileceği kanısındayım. Böyle bir ribozim polimerazın varlığı otokatalitik polimer sistemi için ortaklaşa bir katalitik kapalı döngü gereksinimini ortadan kaldırıyor. Bu durumda moleküler evrimin daha da hızlanmasıyla, sonunda seçilim yoluyla, polinükleotidlerle polipeptidler arasındaki tercüme işlemini mümkün kılan translasyon koduna geçildiğin ileri sürülecek.

Son olarak da, onuncu bölümde yaşamın kökenine ilişkin yeni bakış açısı rastgele gramer modelleri adını vereceğim alana genişletilecek. Bu durumda, polimerlerin kimya yasalarına uygun olarak yeni polimerler oluşturmak üzere polimerler üzerinde etkili olması yerine, dizgi sembolleri belli bir rastgele gramere uygun olarak yeni dizgi sembolleri oluşturmak üzere dizgi sembolleri üzerinde işlem yapıyor. Bir bakıma onuncu bölüm, bu kitabın birinci ve ikinci kısımlarının kavramsal tepe noktasını oluşturuyor. Bu türden gramer modelleri kendi dünyalarıyla etkileşim kuran ve onu temsil edip tanıyan işlevsel açıdan dünyalarıyla bütünleşmiş (entegre) sistemlerin ortaya çıkışı üzerinde düşünmeyi kolaylaştıran yeni bir çerçeve sunuyor. Bu sistemler kendiliğinden üreyen moleküler sistemler arasında rekabet ve işbirliğinin ortaya çıkışına, hatta belki de ekonomik ve kültürel sistemlerde işlevsel entegrasyon ve dönüşümün gelişmesine ışık tutan modeller oluşturuyor. Nitekim gramer modelleri, biyolojide ve derin tarihsellik bağları olan diğer bilimlerde donmuş kazalardan kaynaklanıp çığ gibi yayılan sonuçlar doğuran tarihsel koşullara bağlılık (contingency) ile yasa egemenliğinin nasıl iç içe geçtiğini anlayabilmek için

ihtiyaç duyduğumuz testlere doğal ortamlar sunuyor.

Birinci kısımda karmaşık sistemlerde sistemin adapte olmasını mümkün kılan örgütlenme ilkelerini araştırdık. Bu kısım söz konusu sistemlerin hem kendi başlarına hem de birlikte evrim sürecinde kaosun eşiğine ulaştıkları hipoteziyle sona eriyordu. Bilen ve bilinen yaşam düzensizliğin sınırında var oluyor. Bu kışkırtıcı bir hipotez olmakla birlikte, en derin konularda sessizliğini bozmayan bir matematiksel teoriye dayanıyor: Escherichia coli *açısından kendi dünyasını "bilmenin" anlamı ne olabilir? Birinci Kısım'da ele alınan dinamik modellerde bu tür bir bilme doğal olarak nasıl temsil ediliyor? Yanıt hayli rahatsız edici: modellerde bilme doğal olarak temsil edilmiyor. Çekicilerinin dış olayların belleği olduğu varsayılan nöral ağlarda bile, çekicinin girdi örüntüsünü temsil etmesi koşulunu bu ağları icat eden bizler öngörüyoruz. Ağın kendisi için hiçbir şeyi temsil etmiyor. Oysa karşılıklı olarak birbirlerini yeniden üreten RNA dizilerinden oluşabilen otokatalitik polimer sistemlerini ele alalım. Böyle iki sistemin aralarında RNA dizisi değiş tokuşu yaparak etkileşim kurduğunu varsayalım. İlk sistem tarafından ikinciye enjekte edilen bir dizi, ikinci sistemi zehirleyerek onun artık kendiliğinden üreyememesine yol açabilir. Kalıtsal varyasyon ve doğal seçilim –Darwinci evrim– her bir sistemde bir başka sistem tarafından salınan "zararlı dizilerden" korunmak için savunma mekanizmaları gelişmesine yol açabilir. Nitekim, evrim sürecinde birbirlerine karşılıklı yarar sağlayan diziler de değiş tokuş edilebilir. Kısacası, otokatalitik polimer sistemleri bir tür sağkalım ve ölüm odağının, çevreye bütüncül yanıt veren bir faillik odağının ilkel örneklerini temsil ediyor. Çoğalmayı ve Darwinci seçilimi veri saydığımızda, böyle bir sistem için neyin "iyi" olduğu, hatta böylece sistemin çoğalmasını destekleyecek işlevsel girdilerin neler olabileceği konusunda net bir fikir sahibi olabiliyoruz. Bu tür sistemler, tam da* E. coli *için geçerli olduğu anlamda kendilerini bilmeye başlıyorlar. Bu doğruysa, söz konusu ilkeler çok genel kapsamlı olabilir. Belki de IBM ve* E. coli *kendi dünyalarını büyük ölçüde aynı tarzda biliyorlar.*

YEDİNCİ BÖLÜM

Yaşamın Kökeni: Yeni Bir Yaklaşım

Şimdi ele alacağımız üç bölümde göz kamaştırıcı bir soru olan yaşamın kökeni sorusuna odaklanacağız. İlgimizi çekecek bundan daha müthiş bir soru olabilir mi? Son zamanlarda yaşamış birçok bilim insanına–Wald (1954), Hoyle ve Wickramasinghe (1981) ve diğer yazarlara– göre güncel organizmaların ihtimal dışı özelliklerinin kökenleri de ihtimal dışı olabilir. Belli bir reaksiyonu bir proteinin katalize edebilme olasılığı 10^{-20} ise ve "pleuromona" benzeri minimal bir güncel organizmada yaklaşık 1000 ile 2000 arasında enzim varsa, bunların rastlantı sonucunda bir araya gelme olasılıkları yaklaşık $10^{-40.000}$ dolaylarındadır. Hoyle'un belirttiği gibi, bu daha çok da kasırga sırasında hortumun hurdalıktaki ıvır zıvırdan bir 747 inşa etmesine benziyor. Yine de biz varız ve Hoyle'un vardığı karamsar sonucu açıkça çürüten örnekler olarak buradayız. Peki biz şanslı mıydık yoksa beklenenler mi?

Bu bölümde güncel deneysel verilere dayanarak yaşamın ihtimal dışı olmadığını ileri süren bir teorik yaklaşımı geliştireceğim. Tersine yaşamın, polimer katalistleri kapsayan karmaşık sistemlerin ortak bir özelliği olarak kendiliğinden belirdiğini düşünüyorum. Kanımca yaşam birbiriyle bağlantılı bir dizi biyokimyasal dönüşüme yol açan bir faz geçişiyle "kristalleşiyor" ve bu dönüşümler sayesinde polimerler ve daha basit yapıtaşları toplu yeniden üretimlerini hep birlikte katalize ediyorlar. Daha sonra göreceğimiz gibi bu heterodoks bir teori olsa da test edilmeye bütünüyle açık.

Kitabın bu kısmının ilk bölümünde bu alandaki deneysel çalışmaların tarihi arka planını ve güncel durumunu betimleyeceğim. Şu alanlardaki verileri gözden geçireceğim: (1) Yaşamın yapıtaşlarını oluşturan küçük organik moleküllerin abiyotik kökeni, (2) DNA ya da RNA'nın ilk "canlı" molekül olduğunu ileri süren bildiğimiz teori, (3) ribozimler adı verilen RNA katalistleri üzerindeki araştırmaların ve replikasyonla çoğalabilen bir ribozim polimeraz inşa etme çabalarının güncel durumu ve (4) ilk canlı moleküllerin proteinler olduğunu ileri süren bildiğimiz alternatif hipotez. Kanımca, güncel açıklamaların hepsi yetersiz. Bu yaklaşımların hepsinde tartışmakta olduğum teorinin temelini

oluşturan faz geçişiyle ortaklaşa otokatalitik polimer kümelerinin oluşması gözden kaçırılıyor. Ortaklaşa kendisini yeniden üreten bir polimer sisteminin hayli ihtimal dahilinde olmasının da ötesinde, ribozim polimeraz gibi kendilerini kopya edebilen polimerlerin de bunun ardından evrilmiş olabileceğini düşünüyorum. Ayrıca, yeterince karmaşık polimer sistemlerinde ortaklaşan kendiliğinden üreme, kanımca yaşamın baştan beri minimal düzeyde de olsa bir karmaşıklık gerektirdiğine ve özünde daima bir holizm yatıyor olabileceğine işaret ediyor.

İkinci bölümde RNA dizilerinden, polipeptidlerden ya da bunların her ikisinden oluşan otokatalitik polimer kümelerinin kendiliğinden oluşmasının beklenen bir durum olduğunu gösteren matematiksel bir teori geliştireceğim. Üçüncü bölümde ise gerek polimer uzunluğu gerekse polimer çeşidi olarak sonsuzluk potansiyeli olan polimer kümelerini ele alacağım. Böylesine bir sonsuzluk potansiyeli taşıyan polimer kümelerinde otokatalitik kümelere faz geçişi, matematiksel açıdan sonlu ya da kritik durumun altında kalan (*alt kritik*) katalitik kümeler ile matematik açıdan sonsuz ya da kritik durumun üstünde yer alan (*üst kritik*) kümeler arasında bir faz geçişi anlamına geliyor. Bu faz geçişinin ayırt edici özelliklerini belirleyen teorinin altında yatan parametrelerin kritik değerlerini hesaplıyoruz. Dahası, konunun diğer boyutları arasında kümedeki polimer çeşidi sayısıyla bu polimerlerin uzunluğu arasında bağ kuran tipik bir dağılım olduğunu görüyoruz. Sekizinci bölümde göreceğimiz gibi, polimer boyutlarının bu dağılımı organik molekül boyutlarının dağılımına çok yaklaşıyor. Bu da biyolojide tarih dışı bir evrensel durum olmaya aday.

Dördüncü bölümde ortaklaşa otokatalitik polimer sistemlerinin bir genom olmaksızın evrilme kapasitesini inceleyeceğiz ve böyle bir evrimin de mümkün olduğunu göreceğiz. Son bölümde de deneylerle ilgili sonuçlar tartışılacak. Bunlardan en dikkat çekicisi, kitabın dördüncü bölümünde tartışılan uygulamalı moleküler evrim alanında ulaşılan başarıların tek iplikli RNA dizileri ve peptidlerden oluşan karışımların ortaklaşa otokatalitik bir özellik kazanabileceğine işaret etmesi. Kendiliğinden üreyen biyokimyasal sistemler yaratmanın mümkün olup olmadığını test eden *in vitro* deneyler anlatılacak.

YAŞAMIN KÖKENİ SORUSUNUN ARKA PLANI

Bu bölümde kısaca yaşamın kökenine ilişkin üç standart teoriyi gözden geçireceğim: (1) kalıp tamamlayıcılık sayesinde çoğalan kendiliğinden üreyen polimerlere ağırlık veren, genellikle RNA ya da RNA benzeri polimerleri temel alan yaklaşım; (2) katalitik polimer kümelerinde kendiliğinden ortaklaşa üremeye ağırlık veren, genellikle proteinleri temel alan yaklaşım; (3) killer ve diğer minerallerle kendiliğinden üreme.

Yaşamın kökenine ilişkin her açıklama, ortamda dolaşırken metabolizmanın doğuşuna yol açan basit organik moleküllerin kökeninin ne olduğu soru-

suna yanıtlar sunmak zorunda. Bu soruya verilen standart yanıtları burada tartışmayacağım; günümüzde bazı yazarlar tarafından sorgulanan bu yanıtlarda, ilkel yeryüzündeki indirgeyici atmosfer ve buna eşlik eden çeşitli enerji kaynaklarının kovalan bağların oluşumunu enerji açısından avantajlı kılması üzerinde duruluyor. Hidrojen, azot ve basit karbon bileşimlerinden oluşan yapay bir ilkel atmosferin içinden elektrik kıvılcımlarının geçirildiği ve aralarında bazı aminoasitlerin de bulunduğu organik molekülleri kapsayan bir karışımın elde edildiği ünlü Miller deneyleri bu doğrultudaki ilk çalışmaydı ve onu aynı doğrultuda çok sayıda çalışma izledi. Bilindiği gibi, Miller bu deneylerde az miktarda glisin ve alanin, daha düşük miktarlarda da çok sayıda başka aminoasitler elde etmişti; bunların bazıları günümüzdeki proteinleri kodlayan standart 20 aminoasit arasında yer alıyordu, bazıları ise bu grup dışındaydı (Miller 1953, 1955, 1957). Daha sonra bu deneyler birçok araştırmacı tarafından tekrar edildi ve genişletildi (Lawless ve Boynton 1973; Miller, Urey ve Oro 1976; bkz. Orgel ve Miller 1974). Aynı doğrultudaki diğer bazı deneylerde ilkel abiyojen koşullarda lipidlerin yapıtaşları olan yağ asitlerinin (Lowe, Rees ve Markham 1963) ve RNA ve DNA yapıtaşlarının da oluşabileceği gösterildi (Oro ve Kimball 1961, 1962; Lowe, Rees ve Markham 1963; Fenis, Sanchez ve Orgel 1968; Schwartz ve Chittenden 1977; özet için bkz., Fenis 1987 ve Miller 1987). Bununla birlikte, RNA ve DNA'nın yapıtaşlarını oluşturan şekerlerin, nükleozidlerin ve nükleotid bazlarının oluşmasına olanak veren termodinamik ve kinetik koşulların, aminoasit sentezine olanak veren koşullardan daha az avantajlı olduğunu vurgulamakta yarar var.

Shapiro'nun (1986) belirttiği gibi, yaşamın yapıtaşlarının abiyojen sentezle oluştuğu görüşü olayların akışını ilerletebilmek için gerektikçe hızlı sahne değişikliklerine olanak veren bir tiyatro ortamı gerektiriyor: A koşullarda X ürünü az miktarda üretilebiliyor, daha sonra bundan oldukça farklı B koşullarında az miktarda üretilen Y ve X'in yüksek konsantrasyonları C koşullarında bir araya getirildiğinde de Z ürünü elde ediliyor. Shapiro'nun belirttiği gibi, çok sayıda organik molekülün az miktarda üretilebildiği abiyojen koşullar molekülden moleküle farklılık gösteriyor. Bu da bütün dönüşümlerin yaygın rastlanabilen koşullarda abiyogenez sürecinde gerçekleşebileceğini düşüncesine ihtiyatlı yaklaşmamızı gerektiriyor. Aksi halde bu öncül bileşiklerin bir araya gelmesini sağlamak hayli zor olabilir. Her neyse. İyimser yaklaşımı kabul edelim: Vaat edilen seyreltide ya da belki seyrelti demeyelim erken dönem okyanusunda, gelgit birikintisinde, gayzer havzasında ya da atmosferdeki damlacıkta bol miktarda küçük organik moleküller bulunduğunu varsayalım.

Ortaya koymak istediğim problem şu: Kendini yeniden üretmek için gereken küçük molekül ve enerji akışının eşgüdümünü sağlayacak bir metabolizması olan, aynı zamanda da evrimin devam etmesine olanak veren bir karmaşık organik moleküller sistemi elde etmek çok mu zor? Beklentilerimizin tersine, bunun şaşırtıcı ölçüde kolay olabileceğini düşünüyorum. Özellikle, diğer peptid

ya da RNA polimerlerinden ya da bunların monomer yapıtaşlarından yeni polimerlerin oluşup ayrılmasını katalize edebilen yeterince karmaşık her peptid ya da RNA polimer sisteminde, metabolizmaya sahip olan ve evrime olanak veren kendiliğinden üreyebilen alt sistemler bulunmasını bekleyebileceğimizi göstermeye çalışacağım.

Bu teoriyi şöyle özetleyebiliriz: Bir katalist polimerler topluluğunun karmaşıklık düzeyi arttıkça, belli bir kritik karmaşıklık eşiğine ulaşılır. Bu eşiğin ötesinde, her bir üyenin oluşumunun alt sistemin diğer üyeleri tarafından katalize edildiği bir polimer alt sisteminin var olma olasılığı çok artar. Bu türden polimer kümeleri otokatalitiktir ve kendilerini ortaklaşa yeniden üretirler. Görüldüğü gibi, önereceğim yeni bakış açısı son derece basit. Yaşam katalitik polimerlerin ortaklaşa kendiliğinden örgütlenen, beklenen bir özelliğidir.

DNA mı Yoksa RNA mı Önce Geliyor

Küçük organik moleküllerin kökeni sorusu açıldığında yaşamın kökenine ilişkin karşımıza çıkan iki egemen görüş var. Araştırmacıların büyük çoğunluğu yaşamı başlatan molekülün ya DNA ya da daha büyük bir olasılıkla RNA olduğu görüşünü savunuyorlar. Ana muhalefeti oluşturan araştırmacılar ise proteinlerin önce geldiğini ve yeterli olduklarını savunuyorlar. Bu uyuşmazlıkta geriye kalanların başını Cairns–Smith (1982) çekiyor. Ona göre kil yüzeyler kalıp işlevi görüyordu ve bu yüzeylerin özgül "kusurlar" aracılığıyla ya da elektronik düzenlemelerle gerçekleşen replikasyonla birkaç kat oluşabiliyordu; daha sonra da bu gibi düzenlemelerin organik moleküller arasındaki reaksiyonları katalize etmesi sayesinde bir metabolizma, proteinler, ardından da genler ortaya çıkıyordu.

DNA ya da RNA'nın önce geldiğini savunan her teorinin merkezi nitelikte ve güçlü dayanakları var. Birincisi, günümüzde bütün yaşam genetik bilginin DNA ya da RNA şeklinde depo edildiği kararlı bir saklama biçimini temel alıyor. İkincisi, çift iplikli DNA ve RNA molekülleri Schrödinger'in yine noktasal lokal kalıp tamamlayıcı özellikte aperiyodik kristallerine çok güzel örnekler oluşturuyorlar. Tam da Watson ve Crick'in çekingen bir alçak gönüllülükle belirttikleri gibi, çift sarmal yapıda birbirini tamamlayan ipliklerdeki A'yı T'ye ve C'yi G'ye bağlayan bu baz çifti kuralı, genetik materyalde replikasyonun nasıl gerçekleşebileceğine ilişkin apaçık bir fikir verdiğine göre, kendiliğinden kopyalanan moleküller problemiyle yüz yüze gelen her duyarlı insanın doğanın önümüze serdiği bu seçimin güzelliğinin büyüsüne kapılması kaçınılmaz. Her bir iplik boyunca baz çiftlerin dizilimi, tamamlayıcı dizinin diğer iplikte nasıl sıralanacağını net bir şekilde belirliyor. İpliklerden biri diğerinin bir rastlantı olmadığına tanıklık ediyor ve hidrojen bağlarıyla birleşerek şekil bozukluğuna uğramaksızın bir çift sarmal oluşmasını mümkün kılan AT ve CG çiftlerinin çarpıcı biçimsel kimliklerini yansıtıyor. Böylece birbirleriyle sıkı bir ilişki kur-

muş bu iplik çiftlerinin *lokal* biçim tamamlayıcıları olduklarına tanıklık ediyoruz. Tamamlayıcılık nükleotid zinciri boyunca her baz açısından geçerli.

Çift iplikli DNA ya da RNA'daki kesinlik üzerine düşünmek, birbiriyle çelişen şu iki yanıttan birini doğuruyor: ya "kimya ve fizik yasalarının böyle kendini tamamlayabilen moleküler biçimlerin ortaya çıkışına olanak vermesi ne büyük bir şans" ya da "bu gibi adeta mucizevi bir şekilde kendini tamamlayabilen bir yapı ne yazık ki *hiç de tipik olmayan özel bir durum*; gerçekten karbon kimyasına dayalı yaşam için böyle bir simetrinin zorunlu olduğunu mu düşünmemiz gerekiyor?"

DNA ya da RNA'nın açıkça kendini tamamlayıcı özelliği kendiliğinden kopyalanmayla çoğalabilen ilk molekül konumu için seçkin bir aday olmasını destekleyen ikna edici bir argüman olsa da, bu hipotezin karşısında aynı ölçüde ikna edici, belki de başa çıkılamayacak iki engel var. Birincisi, peptidlerin ve proteinlerin aminoasit öncüllerinin abiyojen senteziyle karşılaştırıldığında, RNA' öncüllerinin abiyojen sentezi daha zor olduğu gibi, DNA'nınki daha da zordur (örn. bkz., Schwartz ve Chittenden 1977). Orgel (1987) ribozun yalnızca tek bir inandırıcı prebiyotik sentez yolu bulunduğunu, bunun da formaldehid polimerizasyonu olduğunu belirtiyor. Riboz bu reaksiyon sürecinde oluşan çok sayıda şekerden yalnızca biri ve asla başlıca ürünü oluşturmuyor. Aynı şekilde, yoğunlaşma reaksiyonuyla adenin ya da guaninin riboza bağlanması sonucunda oluşan karmaşık izomerik karışımlarda doğal nükleozidlerin miktarı görece azdır. Orgel prebiyotik pirimidin nükleotidlerinin sentezinin daha da zor olduğunu ileri sürüyor. Ve oligoribonükleotidlerin fraksiyonlarına ayrılmamış rasemik bir prebiyotik çorbada hatasız bir şekilde doğrudan kopyalanabilme olasılığının hayli düşük olduğunu belirtiyor (Joyce, Schwartz vd. 1987; Orgel 1987). İkincisi, tek iplikli gelişigüzel RNA ya da DNA dizilerinin kataliz olmaksızın replikasyonu bugüne kadar mümkün olmadı (Joyce 1987; Orgel 1987). Bu konuda bugüne kadar yaşanan deneysel başarısızlıkların gözden kaçırılmaması gerekiyor.

Orgel ve çalışma arkadaşları, gelişigüzel RNA dizilerinin ya da RNA benzeri dizilerin enzimatik olmayan kalıptan kopyalanmayla çoğalmasını hedefleyen kapsamlı çalışmalar yürüttüler. Bu deneylerde önceden oluşturulmuş tek iplikli "kalıp" olarak genellikle tek bazlı homopolimerler –poly(U), poly(C) ya da poly(A)– yahut da iki ya da ikiden çok, dört bazlı kopolimer kullanıldı (Joyce, Inoue ve Orgel 1984; Chen, Inoue ve Orgel 1985; Joyce ve Orgel 1986). Bu çalışmalarda Watson–Crick baz eşleşmesinin özgüllüğünden yararlanılarak, monomerlerin önceden oluşturulmuş kalıp boyunca tamamlanma noktalarına bağlanması sağlanıyor. Ardından uygun bir yoğunlaştırıcı madde yardımıyla, kalıba bağlı komşu monomerler bir araya gelerek oligomerik ürünler oluşturuyorlar. Burada temel sorun yalnızca önceden oluşturulmuş tercihen C'den zengin kalıpların işe yaraması. Bu durumda da, enzimatik olmayan sentezle makul boyutlarda tamamlayıcı bir tek iplikli RNA molekülü elde edilse bile, bu

molekül tercihen C'den değil, G'den zengin olacaktır. Bu durumda da yeni molekül başlangıçtaki C'den zengin RNA polimerini yeniden yaratmak için kalıp işlevi görmeye uygun bir molekül olmaz (Joyce 1987). A, U ya da G'den zengin kalıplar kolayca üstesinden gelinemeyen farklı bazı nedenlerle bu işleve uygun değil. Örneğin, G'den zengin polimerler kendi üzerlerine katlanarak, saç tokası ilmekleri olan kararlı ikincil yapılar oluşturma özelliği taşıyor. Ayrıca, komşu rezidüler arasında 3'–5' bağların daha uygun, buna karşılık 2'–5' bağların daha yaygın olması da sorunlu. Bu durumda, kalıp olarak poli(U) ve aktifleşmiş A (adenozin 5'–fosfor imidazolid, ImpA) kullanıldığında, 3'–5' bağlarla karşılaştırıldığında 2'–5' bağlarla sağlanan toplam poli(A) verimi 18:1 oluyor (Lohnnann ve Orgel 1978). Şimdilik, en başarılı sonuçlar Zn^{2+} bulunan bir ortamda C'den zengin kalıplar ve aktifleşmiş bir başka monomer biçimi olan 2–MeImpG, A ile elde edildi (Inoue ve Orgel 1983).

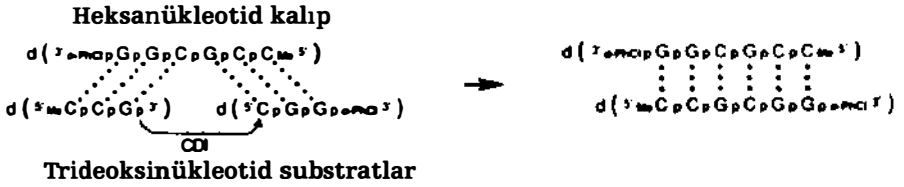
Joyce'un (1987) dile getirdiği gibi, bu ciddi bir sorun ve temelinde (1) RNA'nın genetik bilginin taşıyıcısı olduğu; (2) bu bilgi replikasyonla çoğalan RNA ipliklerindeki *gelişigüzel* baz dizilerinin varlığını gerektirdiği; (3) RNA ipliklerinde replikasyonun *polimeraz benzeri* bir işlevle enzimsiz yürütüldüğü görüşleri yatıyor. Polimerazlar uzayan RNA zincirine birbiri ardına monomerler ekliyorlar ve her bir monomerin konumu önceden oluşmuş kalıpta o noktadaki (gelişigüzel) baza göre belirleniyor. Joyce'un belirttiği gibi, "enzimatik olmayan bir sistemde ... nükleotid polimerizasyonu, bir oligomere aktifleşmiş dört monomerden herhangi birinin eklenmesini ve zincirin dört nükleotidden herhangi biri ile sonlanmasını sağlayan 16 farklı reaksiyon olarak ele alınmalı. Bu 16 reaksiyonun kabul edilebilir bir hızda gerçekleşmesine olanak verecek bir reaksiyon sistemi bulmak kolay değil." Ayrıca 2'–5' bağlarının değil de, uygun 3'–5' bağlarının oluşması gerektiği de gözden kaçırılmamalı. Kuşkusuz günümüzde karşılaşılan bu zorluklar, enzim olmaksızın polimeraz benzeri replikasyonla gelişigüzel tek iplikli RNA dizileri oluşumunun imkansız olduğu anlamına gelmez. Güncel çalışmalarda kimyasal açıdan RNA'dan daha basit olan, ama gelişigüzel dizilere ardışık tamamlayıcı monomerlerin eklendiği kalıp yol göstericiliğinde replikasyon yöntemiyle RNA benzeri polimerlerin oluşmasına odaklanılmaya başlandı (Joyce, Schwartz vd. 1987; Orgel 1987). Bu çabalardan başarılı sonuçlar elde edilirse, böyle basit polimerlerden RNA ve DNA'ya geçişin açıklanması gerekecek.

Geçtiğimiz dönemde RNA'nın çok etkili bir katalist işlevi olabileceğinin keşfedilmesiyle (Kruger, Grabowski vd. 1982; Zaug ve Cech 1985; Cech 1986a, 1986b, 1987; Szostak 1986; Been, Barfod vd. 1987; Kay ve Inoue 1987; Orgel 1987), RNA moleküllerinin bir yandan kalıptan kopyalanma işlevini sürdürdüğü, bir yandan da katalist polimeraz işlevi görerek gelişigüzel RNA moleküllerinin kalıptan kopyalanmakla çoğalmasını sağladığı bir RNA dünyası hipotezine gösterilen ilgi arttı (Buzayan, Gerlach ve Bruening 1986; Darnell ve Doolittle 1986; Gilbert 1986, 1987; Gilbert, Marchionni ve McKnight 1986; Hutchins,

Rathjen vd. 1986; Orgel 1986). Özellikle, ökaryotik genler iki ayrı segment tipinde örgütleniyorlar: özgül bir proteinin parçalarını kodlayan eksonlar ve aralarında yer alan ve protein kodlamasında görev almayan intronlar. Mesajcı RNA (mRNA) molekülleri hücre çekirdeğinden sitoplazmaya taşınmadan önce olgunlaşırken bu intronlar molekülden temizleniyor. Yeni çalışmalarda bazı intronların tek iplikli RNA'dan kesilip çıkarılma işlevini doğrudan kendilerinin katalize ettiği gösterildi. Daha da ilginci, aynı RNA dizileri şu üç reaksiyondan herhangi birini katalize edebiliyor: iki RNA polimer substratından birinin bir monomerle uzatılmasını sağlayan transesterifikasyon reaksiyonları, bağımsız iki tek iplikli RNA molekülünün birbirine bağlanması ya da bağımsız bir RNA dizisinin daha ufak iki diziye ayrılması.

İlk reaksiyona Zaug ve Cech (1986) tarafından betimlenen ribozim tarafından katalize edilen dismutasyon reaksiyonu örnek oluşturuyor. Bu olayda beş karbonlu iki polimer dört karbonlu bir polimerle altı karbonlu bir polimere dönüşüyor. Ancak bu reaksiyonla nükleotidler arasında yeni bağlar oluşmuyor. Bunun yüreklendirici bir keşif olmasının nedeni substrattaki moleküllerden daha uzun polimerlerin oluşmasını sağlaması. Bu da ribozimin polimeraz benzeri bir aktivitesi olabileceğini düşündürüyor. Ama Orgel'in belirttiği gibi (1987), ribozim gelişigüzel bir dış kalıp kullanmak yerine, etkilediği substrat için özgül bir iç kalıp kullanmasıyla gerçek polimerazdan ayrılıyor. Yani ribozim özgül substratlara bağlanarak ve özgül bir transesterifikasyon reaksiyonuna aracılık ederek etkili oluyor. Bu açıdan ribozim, proteinleri özgül noktalarda keserek ortaya çıkan parçaların yeni peptid bağları oluşturmaksızın özgül yollardan yeni kombinasyonlarda yer almasını sağlayan proteolitik enzimlere benziyor; bu konuyu aşağıda tartışacağız.

Gelişigüzel tek iplikli bir kalıba adım adım monomerlerin eklenmesi yoluyla, *gelişigüzel* tek iplikli dizi kopyalamanın güçlüğü göz önünde tutulduğunda, bir kalıp mekanizmasıyla otokatalitik replikasyon sonucu *özgül* kısa oligonükleotidlerin oluştuğunun gösterilmiş olması çok ilginç bir bulgu. Günümüzde böyle iki örnek var. Bunların ikisi de kendini tamamlayabilen bir kalıp gerektiriyor. İlki iki ayrı trideoksinükleotid substrat ve bir heksanükleotid kalıp sayesinde gerçekleşiyor (von Kiedrowski 1986) (Şekil 7.1). Substratlar kalıba baz eşleşmesi yoluyla bağlanıyor ve ortamda uygun bir yoğunlaştırıcı maddenin bulunması durumunda yoğunlaşma yoluyla yeni bir kalıp molekülü oluşuyor. Bir kalıptan yine bir kalıbın oluştuğu bu çifte kalıp kompleksi, ikisi de ortamdaki ilave substratla bağlanabilen iki serbest kalıp molekülü olarak ayrışabiliyor ve yeni bir sentez sürecini başlatabiliyor. Görüldüğü gibi, bu otokatalitik bir sistem. İkinci örnekte riboz molekülünün 3' –OH bölümü değiştirilerek reaktivitesi artırılıyor ve bir tetranükleotid kalıp ve iki dinükleozid substratla çalışılıyor (Zielinski ve Orgel 1985) (Şekil 7.2). Bu örnekte de ortamda aktive edilmiş dinükleozid substratların bulunması durumunda özgül bir kalıpla otokatalitik replikasyon gerçekleşiyor.

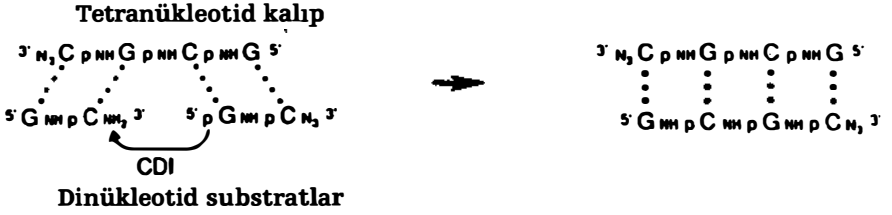


Şekil 7.1 Trimer bileşenlerini özgül bir biçimde dizileyerek bağlayan bir RNA heksamerinde otokatalitik replikasyon. (Joyce'dan alınmıştır, 1987)

Bu iki reaksiyonun önemli bir özelliğini vurgulamak istiyorum. Her iki durumda da, kalıbın *özgül bir ligaz* işlevi gördüğü söylenebilir. Bir başka ifadeyle kalıp molekülü özgül bir "enzimatik" nokta işlevi görüyor ve iki substratı birbirine yakın konumda tutup yönlendirerek yoğunlaştırıcı maddenin aralarında bir bağ oluşturmasını mümkün kılıyor. Bu *gelişigüzel* bir kalıp *değil;* tersine, birbirine bağlanan substrat çiftine özgü bir kalıp. Bu açıdan, tıpkı proteolitik protein enzimlerinin proteinlerdeki özgül aminoasit dizilerini tanıyarak protein substratı belli noktalarda bölmesi ya da bağlaması gibi, bu kalıp da *özgül bir ligaz* işlevi görüyor. Bu bölümün büyük bir kısmında, bağlanma ve bölünme reaksiyonlarına aracılık eden bu türden karmaşık polimer sistemlerinin ortaklaşa otokatalitik aktiviteleri olabileceğini göstermeye çalışacağım. Bu nedenle de küçük RNA dizilerinin bile özgül ligazlar olarak işlev görebileceğini vurgulamanın önemli olduğu kanısındayım.

Terminolojik bir noktayı açıklığa kavuşturmak gerekiyor. "Ligaz" terimini hem yukarıda anlatıldığı gibi genel olarak bir heksamerin aracılık ettiği baz eşleşmesi temelinde bağlanmadan söz ederken, hem de ribozimlerin aracılık ettiği bağlanmadan söz ederken kullanacağım. İkinci durumda substrat dizilerinin oluştuğu katalitik mekanizmada kısmen baz eşleşmesi de rol alabilir, ama bu reaksiyonda başka bazı mekanizmalar da katalitik bir işlev görebilir.

Küçük peptidlerin enzim olarak büyük proteinlerden daha verimsiz olduğu genel ilkesi ışığında, küçük RNA kalıplarının ligaz aktivitesinin de daha büyük RNA enzimlerinden daha verimsiz olması beklenecektir. Her iki durumda, daha büyük olan molekül daha özgül bir etki yapabilecek ve reaksiyona daha



Şekil 7.2 Dimer bileşenlerini özgül bir biçimde dizileyerek bağlayan bir RNA tetramerinde otokatalitik replikasyon. (Joyce'dan alınmıştır, 1987)

güçlü bir bağlanma enerjisi sağlayacaktır. Genelde tip II ve tip I intronlardan türeyen bilinen ribozimler oldukça büyüktür ve birkaç yüz nükleotidden oluşur. *Tetrahymena* pre–rRNA'dan kendi kendini bölerek ayırabilen L–19 IVS RNA sayesinde, ribozimlerin *eksojen RNA'lardaki* bölünme ve bağlanma reaksiyonlarını katalize edebildikleri artık iyi biliniyor (Been, Barfod vd. 1987). Bu parçalar diziye özgü endoribonükleaz işlevi görerek diğer RNA moleküllerini özgül noktalardan kesebiliyor ve kesilmiş iki parçayı birleştirebiliyor. Dahası, ribozim üzerindeki bağlanma noktalarındaki mutasyonlar etkilediği substratı beklenen doğrultularda değiştiriyor (Zaug vd. 1986). Doudna ve Szostak (1989) *Tetrahymena* riboziminin bir tamamlayıcı RNA dizisi üzerinde sıralanan birden çok oligonükleotid dizisini birbirine bağlayabildiğini gösterdiler. Günümüzde, polimeraz işlevi görebilen ve kendisi de dahil gelişigüzel herhangi bir tek iplikli RNA dizisinin verimli bir şekilde replikasyonunu sağlayabilen bir ribozim oluşturmak için çaba harcanıyor. Bu çabalar olumlu sonuç verebilir ve bu büyük bir başarı olur ama yukarıda belirtildiği gibi Joyce'un ve aşağıda belirtileceği gibi diğer araştırmacıları dile getirdikleri güçlüklerle karşı karşıya.

Özetlersek, bugüne kadar monomerlerin birbiri ardına gelişigüzel bir dış kalıba eklenmesi yoluyla, gelişigüzel RNA dizilerinin kalıba dayalı replikasyonunu mümkün kılan hiçbir yöntem bulunamadı. Kuşkusuz bu türden mekanizmalar bulunabilir ve bunun ribozim olmaksızın ya da ribozim polimerazlarla gerçekleşmesi mümkün olabilir. Bu arada, özgül RNA dizilerinin ligaz kalıbı işlevi görebileceği ya da gerçek ribozim ligazların küçük RNA dizilerini bağlayabileceği gibi eksojen RNA dizilerini de kesip bağlayabileceği, ayrıca transesterifikasyon reaksiyonlarına aracılık edebileceği de açık. Bilinen bütün bu olgular karmaşık RNA dizisi karışımlarının hep birlikte kendiliğinden üreme süreçleri için güçlü adaylar olabileceğini düşündürüyor. Bu durumda ribozim polimerazların *de novo* ortaya çıkmak ve evrim sürecinde Eigen ve Schuster'in (1977) hata katastrofu çerçevesinde mutasyonlarla yokoluşa karşı direnmeyi başarmak yerine, pekâlâ bu türden kararlı kolektif otokatalitik RNA polimer sistemlerinden evrildikleri de düşünülebilir.

Gelişigüzel RNA moleküllerinin kalıp mekanizmalarıyla kendiliğinden replikasyonu başarabilmesinin gerisinde yatan derin sorunların da ötesinde, başka bazı temel sorunlar var. Kendiliğinden replikasyonla çoğalabilen çift iplikli bir RNA molekülünün var olduğunu varsayalım. Yalnızca *çıplak bir gen* olan böyle bir molekülün henüz çevresinde kimyasal dönüşümlerin iç içe geçtiği zengin ve karmaşık bir ağ toplama, yani bir metabolizma oluşturma kapasitesi bulunmuyor. Bu kısa ifadeyi birinden sıkça söz edilen ama diğerine pek değinilmeyen farklı iki sorun kümesine ayıralım. Hücrenin katalitik mekanizması esas olarak proteinlerle ilişkili bir süreç. Proteinler reaksiyonları kolaylaştıran ve özgül dönüşüm koridorlarından metabolik akışı sağlayan başlıca enzimatik efektör mekanizmaları oluşturuyor. DNA'nın doğrudan herhangi bir

katalitik aktivitesi yoktur; DNA dikkat çekici ölçüde eylemsizdir. Gerçi tek iplikli RNA'ların katalitik kapasitesine işaret eden ilk örneklerin keşfedilmesi çok şaşırtıcı bir bulguydu, ama hücreler proteinleri kullanıyorlar. Bu da yaşamın kökeni konusunda DNA ya da RNA'nın kendiliğinden replikasyonunu temel alan her teorinin, metabolik reaksiyonların katalizi yanında DNA ya da RNA moleküllerinin replikasyonuna da hizmet edebilen proteinlerin sentezi ile DNA ya da RNA molekülleri arasında bağ kuran bir mekanizmayı da ortaya koyması gerektiğini gösteriyor. Günümüzdeki hücrelerde DNA ile protein arasındaki ilişkiye muazzam karmaşıklıkta kodlama ve translasyon mekanizmalarının aracılık ettiği açık. Herhangi bir genden kendisine denk düşen proteine tercüme işlemi, esas olarak, aktifleşmiş uygun aminoasit rezidülerinin her bir taşıyıcı RNA'ya (tRNA) bağlanmasını katalize eden özgül proteinler tarafından gerçekleştiriliyor. Somutlarsak, DNA tek iplikli tamamlayıcı RNA'ya aktarılırken (transkripsiyon), bu süreçte intronların kesilip çıkarılması türünden işlemler de gerçekleşiyor ve bunun ardından translasyon işlemi geliyor. Translasyon işlemi tRNA molekülleri tarafından gerçekleştiriliyor. Bu moleküllerin her biri (1) belli bir baz çifti üçlüsü için özgül bir tamamlayıcı karşıt dizgi (antikodon) noktasını ve (2) kendisine denk düşen özgül bir aktifleşmiş aminoaside bağlanacak noktayı oluşturuyor. Bu aminoasidin bağlanması özgül bir protein sentetaz enzimi tarafından gerçekleştiriliyor. Bu da, doğrusal bir aminoasit dizisi için gerekli bilgi kodunu taşıyan baz üçlüsünün kendisini kodlayan genetik bir diziden translasyonu için, önce belli bir sentetaz enziminin var olması gerektiğini ortaya koyuyor. Proteinler genleri proteinlere tercüme ediyorlar. Önce DNA'nın –ya da RNA'nın– var olduğunu ileri süren her teori kodun kökeni sorunuyla yüz yüze geliyor. RNA ya da DNA'nın kendiliğinden kopyalanan bir kalıpla çoğaldığı kavramı kolayca anlaşılabiliyor, ama hemen ardından böyle bir sistemin nasıl ortaya çıkabildiği sorusuyla kafalar karışıyor: Ortaya çıkabildiğine göre daha önce var olması gerektiği izlenimi doğuyor. Dokuzuncu bölümde Bedian'ın (1982) kendiliğinden örgütlenmiş bir süreç olarak kodlamanın başlangıcına ilişkin gayet çekici fikirleri tartışılacak.

Çok düşündürücü olmakla birlikte kodlama sorunu aslında daha büyük bir sorunun bir parçası: Nasıl olur da çıplak bir gen çevresinde birbiriyle bağlantılı bir metabolizma toplar? Kanımca bu da çok derin bir sorun. Bu sorun bugüne kadar pek az üzerinde durulan başka bir kapsamda da ele alınabilir. Serbest yaşayan en basit organizmalar olan pleuromona benzeri organizmaların büyüklüğü bakterinin onda biri kadar ve basit bir çift katmanlı lipid hücre duvarı içinde belki de 1000 ile 2000 kadar proteini kodlayan bir genomları var; bu proteinler bağlantılı bir metabolizmada sıradan yapısal ve enzimatik rolleri oynuyorlar. Virüsler de bir düzine kadar proteini kodlayan basit RNA ya da DNA ipliklerinden ibaret olabiliyor. Ama virüsler *serbestçe* yaşayan varlıklar değiller; replikasyonlu yaşam döngülerinde konak hücrenin mekanizmalarını kullanmaya mecbur olan zorunlu parazitler. Virüsler aslında çok gelişmiş

parazitler ve kendi metabolik sistemlerini konağın metabolizması temelinde basitleştirmeyi başardıkları neredeyse kesin. Bu da serbestçe yaşayan bütün organizmalarda minimal olmakla birlikte önemli boyutlarda bir karmaşıklık düzeyinin gözleme dayalı bir olgu olduğu anlamına geliyor. Derinlerde yatan soru da, bunun neden böyle olduğu sorusu.

Replikasyonla kendini çoğaltabilen tek bir RNA molekülünü temel alan önce DNA ya da RNA vardı teorisiyle bu soruya hiçbir yanıt verilememesine, hiç de görmezden gelinebilecek bir durum gözüyle bakamayız. Kavramsal açıdan replikasyonla çoğalan RNA ya da DNA molekül popülasyonlarının birbirleriyle yarıştığını ve kopyalanma işlemini en hızlı yapan molekülün ve kendisiyle ilişkili dizi ailesinin Darwinci seçilim yarışını kazandığını düşünmekte hiçbir sorun yok. Nitekim, Eigen ve Schuster tarafından geliştirilen ve üçüncü bölümde tartışılan tablo aynen böyle.

Temel nitelikteki bu teoriye dayanarak serbest yaşayan varlıklarda gözlemlenen minimal karmaşıklık düzeyini nasıl açıklayabiliriz? Karmaşıklığın yaşam için bir zorunluluk olduğunu ileri süremeyiz. Hipotez olarak replikasyonla çoğalarak benzer moleküllerden oluşan ailelerin evrilmesi için basit tamamlayıcı DNA ya da RNA ipliklerinin yeterli olduğunu söyleyebiliriz. Kendinin kalıbı olma fikrinin sadeliği, yaşamın nadir görülen olayların son derece sıra dışı koşullarda bir araya gelmesini gerektirmeksizin başlayabileceğini düşünmemize olanak veren elverişli bir kavram. Ama henüz böyle bir "psödo tür" diziler ailesiyle işbirliği yapacak bir metabolizma ortada olmadığı gibi, bu ailenin yüksek bir karmaşıklık düzeyi olması da gerekmiyor.

Çıplak genlerle, örneğin kendiliğinden üreyebilen bir ribozim polimerazla işe başlayan diğer bir seçenek olarak da, başlangıçtaki canlı moleküllerin zaman içinde çevrelerinde karmaşıklık düzeyi giderek artan bir kataliz mekanizması ve metabolizma topladığını düşünebiliriz; böylece giderek artan miktarda bilgi mutasyonlarla bozulmaksızın DNA ya da RNA'dan oluşan bir genetik materyalde saklanabilecek, bütün bunlar da enzimlerin kontrolü altında kesinlik derecesi giderek artan bir replikasyona olanak verecektir. Öte yandan karmaşıklık düzeyindeki bu artış daha gelişmiş olanların az gelişmişlerle yarışta avantajlı olmasını sağlayacaktır. Bunun egemen bakış açısı olduğu açık ve kolayca yabana atılamaz. Ancak bunun bugün neden minimal bir karmaşıklık düzeyi gözlemlediğimiz sorusuna verdiği tek yanıt bunun tarihsel bir kaza olduğu. Pleuromona benzeri organizmaların karmaşıklık düzeyine sahip olan varlıklar, serbest yaşayan en basit organizmalardan yegâne hayatta kalanlar. Biz neden Darwin'in sığ gölcüğünde yaşayan virüs benzeri, hatta daha basit sistemler gözlemlemiyoruz? Çünkü diyoruz, bu gibi bahtsız biçimler güncel organizmalarla yarışmada kısa sürede yenilmiş olmalılar.

Kısacası, ribozim polimeraz ya da buna benzer, replikasyonla çoğalan RNA *teorisi*, bize serbest yaşayan organizmaların neden minimal bir karmaşıklık düzeyinde olmaları "gerektiğini" açıklayan herhangi bir teori sunmuyor. Eli-

mizde test edilememiş bir başka evrim anlatısı var. Ve test edilememiş diğer bütün evrim anlatıları gibi kuşkusuz o da pekâlâ doğru olabilir.

Özetlersek, çıplak gen teorisi yaşamın replikasyonla kendiliğinden çoğalan basit moleküllerle basit bir düzeyde başladığı ve zaman içinde karmaşık varoluşu öğrendiği fikrine sıkıca sarılıyor. Ben bunun tam tersini savunuyorum. Yaşamın minimal bir karmaşık düzeyine sahip olan ve eşzamanlı dönüşlü (refleksif, yansımalı) işlemlerle topluca bir polimer katalizini başaran (dolayısıyla da otokatalitik bir polimer katalistleri kümesinin replikasyonunu sağlayan) ve çevresinde eşgüdümlü bir metabolizma ağı oluşturan bir peptid ya da RNA katalistleri topluluğunda başladığını ileri süreceğim. Böylece geliştireceğim teorik yaklaşımın üstün yanlarından biri özü itibariyle serbest yaşayan varlıkların minimal bir karmaşıklık düzeyine sahip olmasını açıklayabilmesi olacak.

Proteinler Önce Geldi Teorisi

Yaşamın kökenine ilişkin diğer egemen yaklaşım seçeneğinde ilk canlı moleküllerin proteinler olduğu düşünülüyordu. Proteinlerin önce geldiği görüşünü temel alan her teori ilk adımda bazı avantajlar sağlasa da, ardından devâsa birkaç sorunla yüz yüze geliyor. Avantajlar arasından şunlar var. Bir kere prebiyotik deneylerinde alınan güvenilir sonuçlar, çeşitli ortamlarda orta ya da düşük miktarda olsa da çok sayıda aminoasit elde etmenin hayli kolay olduğunu gösteriyor. Kaldı ki, zengin ürün yelpazesinde en yüksek verime alanin ve glisinde ulaşılıyor, bu da, bilinen zengin protein yelpazesindeki duruma çok yakın. İkincisi, inandırıcılık düzeyi yüksek koşullarda aminoasitlerden peptidlerin ve proteinoid adı verilen protein benzeri polimerlerin oluşabildiği de gösterildi (Fox, Jungck ve Nakashima 1974; Fox ve Dose 1977; Fox 1980.1981; Fox ve Nakashima 1980; Fox, Nakashima vd. 1982). Önce proteinlerin oluştuğunu varsayan hipotezin belki de en önemli avantajı, Fox'un büyük proteinoidlerden oluşan materyali yanında abiyojen küçük peptidler bile kolayca çok çeşitli katalitik aktiviteler gerçekleştirebiliyorlar. Bizler enzimleri yüksek düzeyde adapte olmuş, mükemmelleşmiş katalistler olarak düşünmeye alışkınız ve gerçekten de öyleler, ama peptidlerle hiç değilse zayıf bir katalitik aktiviteye ulaşmanın "kolay" olduğu anlaşılıyor. Nitekim, araya triptofan gibi halka yapısında aminoasitleri bulunan bir dizi basit tripeptidin girmesiyle, depürinasyon geçirmiş DNA moleküllerinde kesme işlemi katalize edilebiliyor (Behmoaras, Touline ve Helene 1981a, 1981b; Pierre ve Laval 1981). Tripeptid leu–lys–leu kendi yoğunlaşmasını katalize ediyor ve leu–lys–leu–leu–lys–leu biçimini alıyor.

Abiyojen peptidlerin çoğunun zayıf bir katalitik aktivite yelpazesi olduğu yeni fark edilmiyor. Cavadore (1971) peptid başına ortalama 50 aminoasit düşen geniş çaplı rastgele peptid popülasyonlarının sentezini gerçekleştirmişti. Bu gibi karmaşık karışımlar çok sayıda reaksiyonu katalize ediyordu. Bu karışımların karmaşıklık düzeyi nedeniyle, hedeflenen reaksiyonun çok sayıda

öğenin zayıf etkisiyle mi yoksa az sayıda öğenin çok güçlü etkisiyle mi katalize edildiğini anlamak mümkün değildi. Fox ve çalışma arkadaşları bunları defalarca gözlemlediler. Proteinoid materyali suya konulduğunda mikrosfer adı verilen içi boş kabarcıklar oluşuyor; bu kabarcıkların proteinoid bir kabuğu var ve kabuğun içi suyla doluyor. Mikrosfer süspansiyonları zayıf da olsa çeşitli katalitik aktiviteler gerçekleştirebiliyor. Özellikle dikkat çekici olan da proteinoid materyalin *ilave peptid bağlarının oluşumunu* katalize edebilmesi ve çoğu zaman bunun ATP'nin ADP'ye dönüşmesiyle bağlantılı olması. Bunun bilinmesi proteinoid materyal oluşumunda otokatalitik bir boyut da olabileceğini düşündürüyor. Oluşum sürecindeki materyal yeni peptid bağlarının sentezine yardım ederek daha fazla proteinoid oluşmasını sağlıyor olabilir. Bu böyleyse, proteinoid oluşum hızının zaman içinde hızlanan bir işlev olmasını beklerdik. Nitekim bu gözlemlendi (Fox ve Dose 1977; Fox 1980). Proteinoid materyal ayrıca ATP'nin ADP'ye dönüşmesiyle bağlantılı nükleotid bağlarının oluşmasını da katalize ediyor (özet için bkz. Fox ve Dose, 1977).

Fox'un mikrosferlerinin bir dizi başka özelliği de var. Mikrosferler kapalı kabarcıklar oldukları için, Fox çok uzun süredir onların bir iç ortamı koruyabilen ön hücreler (proto–hücreler) olduklarını savunuyor. Proteinoid materyalden zengin bir ana sıvıda mikrosferler bir birikim mekanizması sayesinde "tomurcuklanıyorlar", ardından da iki bağımsız mikrosfere "bölünüyorlar". Peptid "kabuktan" bazı küçük moleküllerin geçmesine olanak veren seçici difüzyon özelliği gösteriyorlar, hatta bu kabuğun güncel hücrelerin çift katmanlı lipid zarlarındaki trans-membran elektriksel potansiyeli anımsatan bir özelliği destekleyebileceği de düşünülüyor.

Erken dönemdeki organizmaların oldukça kısa peptidler ve polipeptidler kullandığına işaret eden veriler olsa, proteinlerin önce geldiğini savunan teoriler sağlam inandırıcı dayanaklara kavuşurdu. Longberg ve Gilbert (1985) tarafından bunu destekleyen çok ilginç kanıtlar sunuldu. Bu yazarlar güncel RNA moleküllerinde en erken katalitik polipeptidlerin genellikle 30 ile 40 aminoasitten oluştuğuna ilişkin ipuçları bulunduğunu ileri sürüyorlar. Daha sonraki proteinlerin görece az sayıda moleküler temanın rekombinasyonu ve farklılaşması yoluyla evrildiği düşünülüyor. Bu 30 ile 40 aminoasit uzunluğu Cavadore tarafından araştırılan boyut aralığıyla aynı. Kuşkusuz ilkel katalitik polipeptidlerin 30 ile 40 birim uzunluğunda olduğuna ilişkin kanıtlar proteinlerin önce geldiği görüşünü ne kanıtlar ne de çürütür. RNA dünyası teorisi de kısa peptidlerin katalitik olmasını isteyecektir; aksi halde, uzun protein sentezi için gerekli kodlama ve özgüllüğün evrimini anlamak daha da zorlaşırdı.

Proteinlerin önce geldiği teoriler de önemli güçlüklerle karşı karşıya kalıyor. Bunların en önemlisi bir proteinin replikasyonla kendisini nasıl çoğaltabileceği sorusu. Büyük proteinler genellikle içinde hidrofob gruplar, yüzeyindeyse hidrofil gruplar olan küresel yapılar. RNA'da AU ve GC baz çifti kuralları sayesinde birbirini tamamlayan pozitif ve negatif ipliklerin lokal noktasal ben-

zerlikle birbirine bağlanma özelliği gibi kolayca kavranabilen tatmin edici bir açıklama var, oysa proteinlerde böyle lokal noktasal tamamlayıcılık bilgisine sahip değiliz. Dolayısıyla, bir peptid ya da proteinin kalıp benzeri bir mekanizmayla kendi doğrusal yapısını sergilemesine olanak verecek bilinen bir yol yok. Bu apaçık bir durum ve proteinlerin önce geldiği teorisine karşı ileri sürülen başlıca itiraz olageldi. Ama başka bazı sorunlar da var.

Diyelim ki bir peptid ya da protein topluluğunun otokatalizle replikasyonuna olanak veren bazı mekanizmalar tasarladık, hatta bunu gösterdik. Böyle tek bir molekülün ya da molekül topluluğunun evrim sürecinde nasıl ilerleyebileceği açık değil. Seçilimin meyvelerini DNA'da "depo edilenler" olarak düşünmeye çok alışkınız. Otokatalitik bir proteinde ya da protein kümesinde bu meyveler nerede depo edilecek? Replikasyonla kendiliğinden çoğalan bir proteinin yapısında mı? Otokatalitik bir protein topluluğunun ortak dinamiklerinde mi? Bu gibi sistemler seçici uyarlanımla, hatta rastgele sürüklenmeyle "yeni" otokatalitik sistemler oluşturabilir mi? Ve bu ve başka bazı sorular yanıtlanabilse bile, karşımıza şu sorular çıkar: Nasıl ki önce DNA teorilerinin bir kodun ve proteinlerin nasıl ortaya çıktığını açıklaması gerekiyorsa, proteinlerin önce geldiğini ileri süren her teorinin de translasyon işleminin ve genlerin ortaya çıkışını açıklaması gerekecektir.

Çifte Köken Düşünülebilir mi?

Devam etmeden önce, şu soruyu sormakta büyük yarar var. Katalitik peptidlerden ve katalitik RNA dizilerinden oluşan otokatalitik polimer kümelerinin var olduğunu ve daha sonra peptid ya da ribozim polimerazların evrilerek bunlara eşlik ettiği, böylece kalıptan kopyalanmayla çoğalan RNA ya da DNA'ların oluştuğunu düşünmek mümkün olabilir mi? Bu mümkünse iki ilkel yaşam biçimi olan otokatalitik sistemlerle kalıptan kopyalanmayla çoğalan sistemlerin birlikte evrildiğini ve ortak yaşam (simbiyoz) ilişkisi içinde var olduklarını hayal edebiliriz. Bu çifte varoluşun güçlükleri daha kolay aşarak yaşamı doğuracağını düşünmek çok çekici. Dokuzuncu bölümde bu olanağa geri döneceğim. Sezgilerimizin akla getirdiği gibi, eğer otokatalitik peptid kümeleri ve katalitik RNA birlikte var olabilirse ve bunlar daha sonra kalıptan kopyalanmayla çoğalan gelişigüzel RNA ya da DNA dizilerine eşlik edebilirse, protein kodlamaya giden evrimin yolu açık demektir. Bu durumda artık kalıptan kopyalanmayla çoğalan çıplak RNA molekülünde karşımıza çıkan ve önce kendilerini kodlayabilen yararlı proteinlerin var olması gerektiğini söyleyen tavuk–yumurta problemini çözmemiz gerekmez.

Proteinlerin Önce Geldiğini Savunan Meslektaşlarımız

Daha önce vurguladığımız gibi proteinlerin önce geldiğini savunan bakış açısının başlıca kavramsal problemi, nasıl olup da tek bir proteinin ya da bir prote-

in kümesinin üreyebildiğini ve eğer bu mümkünse bunun nasıl gerçekleştiğini açıklama zorunluluğu. Bildiğim kadarıyla bu problemi çözmeye çalışan ilk kişi Calvin'di (1969). Calvin yeterince bilinmeyen ama doğrulanmış bir bilgiyle, günümüz bakterilerinde ve daha üst organizmalardaki bazı peptid sentezlerinin kodlamayla değil, bütünüyle enzimatik yoldan gerçekleştiği olgusunu temel alıyor. Memelilerdeki bir tripeptid olan glutatyon ve bazı antibiyotikler, örneğin sentezi bakteriler tarafından gerçekleştirilen L ve D aminoasitlerini içeren peptid halkası yapısındaki gramasidin bu türden peptidler. Araştırmacı bu temelde proteinler için iki farklı replikasyon mekanizması öneriyor. Otokatalitik işlemle tek bir peptidin bir ucuna birbiri ardına özgül aminoasitlerin eklenebileceğini belirtiyor. Daha sonra bu ilk peptidin ucunda uzanan yeni kuyruğu başlangıçtaki peptid tohumundan kesip ayırdığını hayal ediyor. Kuyruk tohumla aynıysa polimerin replikasyonu gerçekleşmiş oluyor. Bu hiç değilse kafamızda canlandırabileceğimiz bir durum. Ama böyle istisnai bir proteinin nasıl olup da bu istisnai niteliğini koruyarak mutant biçimlere *evrilebildiğini* hayal etmek hiç de kolay değil. Kaldı ki, böyle bir molekül çıplak bir proteini olan bir çıplak RNA genle aynı sorunla karşı karşıya. Yani böyle bir peptidin çevresinde birbiriyle bağlantılı bir metabolizma oluşturabileceğini hayal etmek hayli zor.

Calvin önerdiği ikinci seçenekte her bir üyenin bir ya da birden çok üye tarafından katalize edildiği bir peptid kümesi olabileceğini ileri sürüyor. Bu öneride de otokatalitik etkinlik özelliği ortaklaşa eylemle üyeleri arasında dönüşlü kataliz gerçekleştiren bir peptid kümesine ait bir nitelik olduğu ileri sürülüyor. Calvin bu varsayıma kısaca değiniyor, ama daha ileri bir analize girişmiyor. İlginçtir, replikasyonun *zorunlu olarak* RNA ya da DNA'nın noktasal tamamlayıcı özelliğine dayandığını göstermeye çalışan Watson (1965) da dönüşlü otokataliz gerçekleştirebilen peptid kümeleri üzerinde duruyor, ama bu olanağı çok karmaşık olduğu gerekçesiyle bir yana bırakıyor. Öte yandan, bu konuda Kauffman (1971b, 1986b), Rossler (1971, 1974, 1983) ve Cohen (1988) tarafından yayımlanan makalelerde ve Dyson'ın (1985) Schrödinger'in *What Is Life?* (*Yaşam Nedir*, 1944) kitabını model alan çok ilginç kitabında ciddi açıklama çabaları var. Otokatalitik polimer kümesi teorisine ilişkin kişisel görüşlerimi en iyi gelişmiş haliyle aşağıdaki bölümde sunmak istiyorum.

KATALİTİK POLİMERLERDEN OLUŞAN OTOKATALİTİK KÜMELER

Katalitik Peptid ya da Katalitik RNA Ortamlarında Beliren Ortaklaşa Otokataliz Teorisine Doğru

Bu bölümün kalan kısmında otokatalitik polimer kümeleri teorisi tartışılacak. Bu teorinin katalitik nitelikleri olan *peptidler* ve *katalitik* RNA açısından da aynen geçerli olduğunu belirtmek istiyorum. Bu önemsiz bir konu değil. Yukarıda gelişigüzel RNA dizilerinde polimeraz olmaksızın kalıptan kopyalanmayla ço-

ğalma işleminin gerçekleştirilemediğini belirtmiştik. Buna karşılık, RNA katalistlerince gerçekleştirilen ligaz reaksiyonları iyi biliniyor, hatta özgül bazı küçük kalıp RNA dizileriyle de gözlemlenebiliyor. Ribozim polimeraz oluşumunun kimyasal açıdan mümkün olduğu gösterilebilir, ama bunların *de novo* ortaya çıkma olasılığı çok düşük ve bunlar evrimsel açıdan Eigen ve Schuster'in hata katastrofu karşısında kararsız olacaktır. Buna dayanarak, yukarıda belirtildiği gibi, katalitik RNA dizileri arasındaki replikasyon işlemlerinin bağlanma ve bölünme reaksiyonlarını katalize eden ortaklaşa otokataliz gerçekleştirebilen RNA dizi kümelerinin oluşmasıyla gerçekleştiğini gösteren teorilerin, gelişigüzel RNA dizilerinin ribozim polimerazların aracılık ettiği bir kalıptan kopyalanma işlemiyle çoğaldığını düşünmekten daha sağlam bir yaklaşım olabileceği kanısındayım. Nitekim, eğer hem peptidler hem de RNA diğer polimerle ilgili reaksiyonları katalize edebiliyorsa, karma polimer sistemler tasavvur etmenin önünde hiçbir engel yok. Shvedova, Korneeva ve arkadaşları (1987) ribozimlerin diğer bazı polimer çeşitleri üzerinde etkili olabileceğine işaret eden ipuçlarına rastladıklarını ve değişime uğramış çok sayıda baz içeren özgül bir RNA molekülünün bir poliglukan dallanma enziminin katalitik bileşeni olduğunu bildiriyorlar.

Burada geliştirdiğimiz teori beşinci bölümde tartıştığımız Boole ağlarındaki düzenli dinamiklerle bağlantılı olarak ele alındığında, homeostazi konusunda derin bir teoriye doğru atılan bir adım. Homeostazi dönüşlü kataliz yapabilen organik moleküllerden oluşan karmaşık sistemlerin beklenen bir dinamik niteliği olabilir. Bu, moleküler özgüllüğün doğrudan bir sonucu: her bir değişkenin eşzamanlı olarak sistemdeki az sayıda diğer değişkenden etkilendiği dinamik sistemlerde kendiliğinden homeostazi oluşuyor. Ama dinamik bir sistemde her bir değişkenin eşzamanlı olarak sistemdeki az sayıda diğer değişkenden etkilendiği için bağlantısallık düzeyinin düşük olduğunu söylemek, tam da kimyasal sistemlerde kataliz ve ligand bağlamanın moleküler açıdan yüksek bir özgüllüğe dayandığını söylemekle aynı şey. Diğer bir ifadeyle, organizmaların temel özellikleri olan kendiliğinden üreme ve homeostazinin *polimerler kimyasının doğal ortak ifadeleri* olduğunu göstermek istiyorum.

Peptid ya da Ribozim Kümelerinde Otokataliz Gerçekleşebilmesi İçin Bazı Gereksinimler

Peptidlerden ya da RNA moleküllerinden oluşan otokatalitik kümelerin var olabilmesi için, hiç değilse şu koşulların varlığı gerekiyor:

1. Peptidlerin ve polipeptidlerin peptid bağlarının oluşmasını ve bölünmesini katalize edebilmeleri gerekiyor; ribozimlerin nükleotidler arası bağların oluşmasını ve bölünmesini katalize edebilmeleri gerekiyor.
2. Peptidlerden ya da RNA moleküllerinden oluşan otokatalitik kümelerin prebiyotik evrimde rol almış olabilmeleri için, peptid ve fosfodiester

bağlarının oluşmasını ve bölünmesini katalize edebilen bu türden polimerlerin abiyojen yoldan oluşabilmesi gerekiyor.

3. Etkin reaksiyonların gerçekleşebilmesi için, reaktanların yeterince küçük bir hacim içine hapsolması gerekiyor.
4. Aminoasit monomerleri, küçük peptidler ya da diğer moleküllerden oluşan ve devamlılığını sürdürebilen bir "besin kümesinden" daha büyük peptidlerin sentez edilebildiği anabolik bir akışı mümkün kılan termodinamik koşulların var olması gerekiyor; nükleotidleri, küçük oligonükleotidleri ya da diğer molekülleri kapsayan bir besin kümesinden daha büyük RNA polimerlerinin sentez edilebileceği bir anabolik akışı mümkün kılan termodinamik koşulların var olması gerekiyor.
5. Katalitik "kapanmanın" mümkün olması ve sürdürülebilmesi gerekiyor. Bir başka ifadeyle, otokatalitik kümedeki her bir üyenin oluşumunda atılabilecek son adımlardan hiç değilse birinin kümenin başka herhangi bir üyesi tarafından katalize edilmesi ve katalize edilmiş reaksiyonlardan doğan bağlantılı dizilerle devamlılığını sürdüren bu besin kümesinin otokatalitik küme üyelerinin oluşumunda kullanılabilmesi gerekiyor.

Sunacağım modelde esas olarak, en sonda dile getirdiğim bu katalitik kapanma için gerekli koşullara odaklanacağım. Bununla birlikte, yukarıdaki listedeki ilk dört nokta da temel önem taşıyor ve şimdi bunları hiç değilse kısaca tartışmakta yarar var.

1. Proteinlerin peptid bağlarının bölünme ve sentezini katalize edebildikleri gayet açık. Bilinen bir sindirim sistemi enzimi olan tripsin, en iyi araştırılmış örnek ama tek örnek bu değil. Tripsin benzeri özgüllük derecesi düşük olan enzimlerden pıhtılaşma zincirindeki belli bir polipeptidin oluşmasını katalize eden tek hedefli enzimlere kadar muazzam çeşitlilikte proteazlar analiz edildi. Daha önce belirtildiği gibi, Fox'un proteinoid materyali de peptid bağlarının oluşumunu katalize ediyor. Ribozimler konusunda yukarıda dile getirdiklerimiz de bu moleküllerin nükleotidler arasındaki özgül 3'–5' fosfodiester bağlarının oluşumunu katalize ettiklerini gösteriyor.
2. Yukarıda belirtildiği gibi, abiyojen kökenli farklı çok sayıda peptid ve proteinoid olabilir (Fox ve Dose 1977; Fox, Nakashima vd. 1982) ve bu peptidler ve proteinoidler çeşitli katalitik aktivitelerde rol alabilirler (Cavadore 1971; Behmoras, Toulme ve Helene 1981a, 1981b; Pierre ve Laval 1981). Geçtiğimiz dönemde katalitik antikorların keşfi (Pollack, Jacobs ve Schultz 1986; Pollack ve Schultz 1987) ve rastgele epitoplar arasında ligand işlevli ve mimetik peptidlerin saptanması (Cwirla vd. 1990; Devlin, Panganiban ve Devlin 1990; Scott ve Smith 1990) kimyasal işlevleri olan yeterince karmaşık peptid karışımlarının ortaya çıkacağını

destekleyen güçlü bulgular. Orgel'in belirttiği gibi (1987) abiyojen yoldan tek iplikli RNA'ların oluşması biraz daha zor gibi görünüyor. Bununla birlikte, *katalitik* aktivitesi olan RNA dizilerinde bütün bağların 3'–5' bağları olması ya da her bir rezidüde özgül optik aktivitenin sürüyor olması gerekmiyor. Tuerk ve Gold'un (1990) elde ettikleri sonuçlar ve Ellington ve Szostak'ın (1990) dördüncü bölümde tartışılan bulguları gelişigüzel substratlara bağlanan RNA dizileri bulma olasılığının çok düşük olmadığını düşündürüyor. Ribozimler elde etmenin güçlük derecesi de bu kadar olmalı. Kısacası, abiyojen kökenli peptidler, RNA dizileri ve bunlarla ilişkili polimerlerin ortaya çıkmasının ve karmaşık bir diziler topluluğunun kimyasal ligand ya da kataliz işlev bereketiyle dolup taşmasının mümkün olduğu düşünülebilir.

3. Polimerlerin reaksiyona elverecek yeterince dar bir hacimde kısıtlı kalması sorununa aşağıda geri döneceğim. Oparin'in koaservatları, Fox'un proteinoid mikrosferleri, hatta aerosol damlacıkları gibi örnekler biliniyor. Bu bölümün sonunda ele alacağım aklıma yatan bir hipotez de aminoasit monomer ve polimerlerinin lipozom adı verilen küre şeklindeki içi boş lipid membranların içine hapsolması. Gerçi termodinamik açıdan sulu ortam peptid bağlarının ve fosfodiester bağlarının sentezini desteklemez, ama reaksiyon ilerledikçe sentez süreci lipozomlardaki bir tür "osmotik güçle" ilerletiliyor olabilir. Kısıtlayıcı ortamlar ve ilk hücrelerin kökenine ilişkin yol olanakları üzerine ilginç bir tartışma için Cavalier–Smith'e (1987) bakılabilir.
4. Küçük peptidlerden daha büyük polimerlerin ya da küçük RNA polimerlerinden daha büyüklerinin sentezine olanak veren anabolik bir akışın nasıl sürebileceği sorusu bizi otokatalitik peptid ya da RNA kümelerinin varoluş olanaklarıyla bağlantılı termodinamik problemlere odaklanmaya zorluyor. Enzimin bütün yaptığı ileriye doğru ve geriye doğru reaksiyonları orantılı bir biçimde hızlandırmakla sınırlı olduğu için, reaktan-ürün oranı dengesinde kaymaya yol açmaz.

   Bir an için durup peptidlere odaklanalım. Tek bir peptid bağıyla bağlantılı serbest enerji miktarı yaklaşık 1400 kalori. Peptid bağı oluşurken bir su molekülü açığa çıkar; böylece su bulunan ortamda dengede, bölünmeyi destekleyen bir kayma gerçekleşir. Her bir peptid bağının enerjisinin, çevresindeki primer dizi yapısından bağımsız olarak diğer peptid bağlarıyla temelde aynı olduğu varsayımıyla konuyu basitleştirelim; bu durumda reaktan ve ürün konsantrasyonlarının her ikisinin de 1 M olduğu koşullarda bir dipeptidin bileşimindeki aminoasitlere ayrılma hızının tekrar birleşme hızından yaklaşık 10 kat daha yüksek olacağı sonucuna varırız. Bu da N aminoasitten oluşan belli bir peptidde, N değeri 1 artınca denge konsantrasyonunun 10 kat azalacağı anlamına gelir:

$$[P_N] = C^N K^{-(N-1)} \qquad (7.1)$$

Formülde *K* değeri peptid bağının ayrışma katsayısını, *C* değeri aminoasit türünün molar konsantrasyonunu, *N* değeri ise peptidin uzunluğunu temsil ediyor.

Denklem 7.1 bizi iki noktaya götürüyor: (l) Tek bir aminoasit tipinden oluşan polimerler termodinamik dengede oldukları zaman aminoasitlerin çoğu monomer ya da çok kısa polimer şeklinde, çok azı da yüksek molekül ağırlıklı polimer şeklinde var olacaktır ve (2) yüksek molekül ağırlıklı herhangi bir polimerin konsantrasyonu son derece düşük olacaktır. Reaksiyon karışımında monomer konsantrasyonunu artıracak bir dehidratasyon, dengede daha büyük polimerlerin sentezi doğrultusunda bir kaymaya yol açacaktır. Bu da, monomerleri "aktive ederek" daha üst bir enerji durumuna geçmelerini sağlayacak, böylece aşağı doğru bir adımda peptid bağlarının oluşmasını destekleyen ATP ya da pirofosfat gibi diğer metabolik enerji kaynaklarının bulunmadığı koşullarda, dehidratasyonun dengede daha büyük polimerler doğrultusunda bir kaymaya fırsat veren başlıca olanaklardan biri olduğunu gösteriyor. Dengedeki karışımda daha büyük polimerler doğrultusunda bir kaymaya olanak veren etkenlerden bir diğeri de yüzeye tutunma, yani adsorpsiyondur.

Dixon ve Webb (1960) enzimlerin kökenine ilişkin ilginç bir tartışmada Denklem 7.1'i geliştirdiler ve ardından tek bir aminoasit çeşidini kullanan sistemlerden farklı olarak, *C* konsantrasyonda *A* sayıda monomer türünün bulunduğu bir sistemde denge dağılımının şöyle olacağını belirttiler:

$$\sum[P_N] = A^N[C^N]K^{-(N-1)} = (AC/K)^N K \qquad (7.2)$$

(Ayrıca bkz. Flory, 1953.) Dixon ve Webb *A* değeri arttıkça *AC/K* oranının 1,0'in üzerine çıkacağını, böylece *N* arttıkça $(AC/K)^N$ *sayısının da artacağını* ortaya koydular. Bu da, aminoasit türü yeterince fazla sayıda olduğu zaman, denge durumunda aminoasitlerin büyük çoğunluğunun *yüksek molekül ağırlıklı* polimerlerde yer alacakları anlamına geliyor. Kuşkusuz yüksek molekül ağırlıklı *özgül* polimerlerin tek tek her birinin konsantrasyonu çok düşük olmaya devam edecektir.

Dehidratasyonun denge dağılımında daha büyük polimerler doğrultusunda bir kaymaya yol açtığına işaret eden basit bir termodinamik olgu, plastein reaksiyonunda gayet açık ifadesini buluyor (Wasteneys ve Borsook 1930; Levin, Berger ve Katchalski 1956; Neumann, Levin vd. 1959; Silver ve James 1980.1981a, 1981b; Fruton 1982). Karmaşık bir büyük

protein karışımı tripsinle enkübe edildiğinde, tripsin proteinleri bölerek küçük peptidlere ayırıyor. Bu karışım daha sonra hafifçe buharlaştırıldığında, dengenin peptid bağlarının sentezi doğrultusuna kaydığı görülüyor ve tripsin büyük polimerlerin oluşumunu katalize ediyor. Bu durumda reaksiyon karışımından büyük polimerler çıkarılırsa ve kalan karışımın konsantrasyonu yeniden artırılırsa, reaksiyon yine daha büyük polimerlerin sentezi doğrultusunda ilerliyor. Plastein reaksiyonunun ilginç yönlerinden biri de tripsinle peptid bağları sentezinin ATP gibi yüksek enerjili bileşiklere ihtiyaç duymaması. Olup biten yalnızca dengenin ters yöne kaymasını yansıtıyor.

Bu termodinamik açıklamalar ve plastein reaksiyonu, yüksek molekül ağırlıklı peptid ve polipeptid polimer ağının oluşması için yüksek enerjili fosfat ve benzeri bileşiklerin yıkımıyla bağlantılı bir dış yardımın zorunlu koşul olmadığını, termodinamik açıdan bunun anabolik bir aminoasit monomer akışıyla da *mümkün olabileceğini* gösteriyor. Elbette böyle bir anabolik akışın sürdürülebilmesi için bunun aminoasitleri ya da küçük peptidleri kapsayan bir besin girişine ve atıkların çıkışına izin veren açık bir sistem olması gerekiyor.

Peptid bağlarının oluşumuna ilişkin bu değerlendirmeler doğrudan nükleotidler arasından fosfodiester bağlarının oluşması ve böylece polinükleotid RNA dizilerinin ortaya çıkması için de geçerli. İlkesel açıdan baktığımızda, başka enerji kaynaklarının bulunmadığı koşullarda, dehidratasyon ya da bir yüzeye toplanma (adsorpsiyon) dengenin daha büyük polimer türlerine kaymasını sağlayabiliyor. Bununla birlikte Orgel ve çalışma arkadaşlarının yürüttükleri uygulamalı deneylerde nükleotidlerin aktive olmuş biçimleri artı bir yoğunlaştırıcı madde kullanıldığını belirtmeliyiz (Joyce 1987).

Peptid ve/veya RNA polimer kümelerinde otokataliz modeli tartışmasına başlarken, *yalnızca konuyu basitleştirmek amacıyla*, işe önce otokatalitik bir polimer sisteminin bu peptid ya da RNA polimerleri ve monomerleriyle sınırlı olmasını gerektiğini öngören aşırı kısıtlayıcı bir hipotezle girişeceğim. Aslında bu gibi otokatalitik sistemlerde daha büyük polimerlerin oluşmasını destekleyecek ilave enerji kaynaklarıyla bağ kurulmasını böyle reddetmek, yüksekçe konsantrasyonlarda maksimum polimer büyüklüğünü önemli ölçüde sınırlandırmak anlamına gelir; bu da söz konusu sistemlerin potansiyel karmaşıklık düzeyini ve evrilme kapasitesini sınırlandırır. Bir sonraki bölümde göreceğimiz gibi, bu *gereksiz* bir kısıtlama; çünkü otokatalitik yoldan peptid ve RNA dizisi kümelerinin oluşmasını beklememize olanak veren değerlendirmeler, aynı zamanda bu türden sistemlerin otomatik olarak kendileriyle bağlantılı bir metabolizma "kristalize etmelerine" olanak vereceğini ve katabolik süreçler sırasında açığa çıkan enerjinin, termodinamik açıdan yukarı doğru işlemler

olan polimer sentezi türünden anabolik süreçleri destekleyeceğini düşünmemize de olanak veriyor. İşte bu düşünceler de, RNA ve/veya peptid polimerlerini ve diğer organik moleküllerden oluşan bir ağı kapsayan kendiliğinden üreyen bağlantılı bir metabolizmanın, bir bütün olarak hep birlikte kristalleştiğini ileri süren genel bir teorik yaklaşımın temelini oluşturacak.

Katalitik İçe Kapanma: Otokatalitik Peptid ya da RNA Dizisi Kümeleri

Üzerinde durmamız gereken başlıca problem peptidlerden ya da RNA dizilerinden oluşan bir katalitik polimer kümesinde katalitik kapanmayı nasıl sağlayacağımız. Buna dört adımda ulaşıyoruz:

1. Maksimum *M* uzunlukta, mümkün olan bütün polimerleri kapsayan bir küme düşünelim.
2. Bu polimerlerin birbirlerinden oluşabileceği, geçerli bütün reaksiyonları kapsayan bir küme düşünelim.
3. *M* uzunluğuna kadar polimerleri kapsayan polimer uzayında, bu polimerler arasındaki farklı reaksiyonları katalize edebilecek basit dağılım modelleri düşünelim.
4. Bunlar sonucunda ortaya çıkabilecek bir olasılık olarak bu polimer kümesinin dönüşlü otokataliz gerçekleştirebilen bir alt küme içerdiğini düşünelim ve polimer kümesinin karmaşıklık düzeyi belli bir eşiği aştığında, otokatalitik bir kümenin var olma olasılığının ansızın 1'e çıkacağını gösterelim.

Glisin ya da sitozin yahut sitozin ya da urasil gibi yalnızca iki monomer türünü kapsayan bir kümeyi ve en çok *M* uzunluğunda polimerleri ele alalım. Bu durumda *M* uzunluğunda polimer sayısı 2^M, kümenin *M* uzunluğuna kadar bölümünün büyüklüğü de $2^{M+1} - 2 \approx 2^{M+1}$ olacaktır. Böylece *M* arttıkça, polimer sayısında üstel artış olacaktır. Eğer $B = 20$ aminoasidi ele alırsak, *M* uzunluğunda polimer sayısı 20^M olurken, kümenin büyüklüğü 20^M değerinden biraz yüksek olacak ama 20^{M+1} düzeyine ulaşamayacaktır. B = 4 nükleotidi kapsayan bir kümedeki durum da bu çerçevede kalacaktır.

Peptidler ve RNA dizileri, yönelimli polimerlerdir: Sol ve sağ uçları birbirinden farklıdır. Bu gibi polimerler arasında gerçekleşmesi mümkün olan en basit reaksiyonlar şunlar olabilir (1) daha küçük iki parçaya bölünme ve (2) ters sentez reaksiyonu. *M* uzunluğunda bir polimer düşünün. Bu polimerin $M - 1$ bağı vardır, bu nedenle de birbirinden farklı $M - 1$ yoğunlaşma reaksiyonuyla sentez edilebilir ve bu reaksiyonlarda "sol" ve "sağ" uçları farklı kısa polimerlerden oluşacaktır. Maksimum uzunluk olan *M*'den daha kısa olan bir polimer (örneğin $L < M$) yoğunlaşma yoluyla kendisinden daha kısa polimerlerden oluşma yolla-

rının sayısı $L - 1$'dir. Öte yandan, L uzunluğundaki polimer pekâlâ kendisinden daha uzun olan $L + 1$, $L + 2$, ... , $M - 1$, M gibi polimerlerin bileşeni olabilir. L uzunluğundaki polimer sol ya da sağ taraftaki terminal rezidü ise, bu durumda uzun polimerden tek bir reaksiyonla kesilip ayrılması mümkün olabilecektir. $L + K$ değeri M değerinden küçük ya da ona eşit olma koşuluyla, $L + K$ uzunluğunda 2 x 2^K sayıda büyük polimerden özgül bir L* polimerinin kesildiğini düşünelim. Bu durumda L* polimerinin oluşmasına olanak verecek toplam yol sayısı şöyle olacaktır:

$$R^{M}_{L^*} = {}^{M}\sum_{i=L+1}(2 \times 2^{i-L}) + (L-1) \qquad (7.3)$$

Polimerlerin hepsini birlikte ele aldığımızda, bu polimerlerin karşılıklı birbirlerini dönüştürebilecekleri toplam reaksiyon sayısı (R_T) şu denklemle ifade edilebilir:

$$R_T = 2^M (M-1) + 2^{M-1} (M-2) + \ldots + 2^{M-(M-2)}(M-(M-1)) \qquad (7.4)$$

(Bu denklemde ayna görüntülü simetrik moleküller için çifte hesaplama uygulanmaktadır.)

Burada asıl önemli nokta, maksimum polimer uzunluğu M'den $M + 1$'e yükselirken, polimerlerin karşılıklı birbirlerini dönüştürebilecekleri reaksiyon sayısının polimer çeşidi sayısına *oranını* incelemek. Maksimum uzunlukta polimerler olan M uzunluğundaki polimerler $M - 1$ yoldan oluşabildiğine göre, marjinal oran da $M - 1$, olma kaydıyla, M değeri arttıkça ortaya çıkacak yeni reaksiyon çeşidi sayısının yeni polimer çeşidi sayısından daha fazla olacağı açık. Denklem 7.4'ü (yaklaşık 2^{M+1} olan) M uzunluğa kadar toplam polimer sayısına böldüğümüzde, kolayca reaksiyon sayısının polimer sayısına oranını bulabiliriz:

$$^{M}\sum_{i=1} (M-i) / 2^i \approx M - 2 \qquad (7.5)$$

Denklem 7.5'in belirleyici önem taşıyan anlamı şu: M arttıkça, polimer türlerinin sayısında üstel bir artış olurken, bu türlerin karşılıklı birbirlerini dönüştürmelerine olanak veren yoğunlaşma ve bölünme reaksiyonlarının sayısı *daha da hızlı* artıyor, böylece M değerinde reaksiyonların polimerlere oranı doğrusal artış gösteriyor. Kısaca ifade edersek, M arttıkça, polimerlerin karşılıklı birbirlerini dönüştürmelerine olanak veren geçerli reaksiyon sayısının polimer sayısından çok çok daha fazla arttığını görüyoruz. Bu dengesizliğin iki monomer biriminden oluşan polimer ipliklerinin basit kombinatoryal ilişkilerini yansıttığı açık. Bunun yerine 2'den çok monomer birimini ($B > 2$) ele alırsak, aynı genel sonuçlara ulaşıyoruz ve B arttıkça reaksiyonların polimerlere oranı genellikle $2(M - 2)$ oluyor.

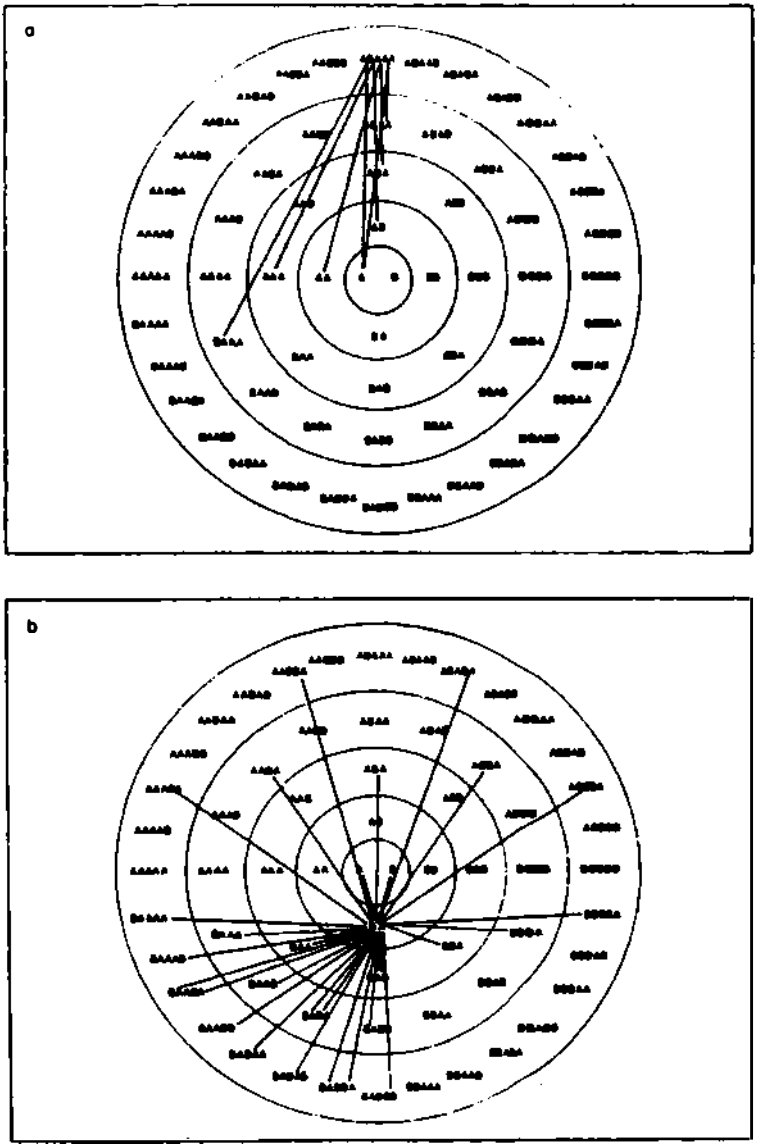
Reaksiyon Grafları ve Merkezcil Özgül Reaksiyonu Yoğunluğu

Graf kavramıyla daha önce karşılaşmıştık: Graf "verteks" adı verilen bir noktalar kümesi ile nokta çiftlerini birbirine bağlayan (yönlendirilmemiş graflarda) çizgiler ya da (yönlendirilmiş graflarda) oklar kümesinden oluşuyor. Genelde graf kavramı kimyasal reaksiyonlara uygulanabiliyor. Özellikle, iki küçük peptidi birbirine bağlayarak daha büyük tek bir peptid ya da iki küçük RNA dizisini birbirine bağlayarak daha büyük tek bir RNA dizisi oluşmasını sağlayan bir ileriye doğru sentez reaksiyonunu temsil etmek üzere, polimerleri nokta olarak gösterip iki küçük peptidden tek bir büyük peptide çizeceğimiz oklarla graf biçiminde bir ifadeye başvurabiliriz; aynı şekilde tersine bölünme reaksiyonunu da daha büyük polimerden küçük polimerlere doğru oklar çizerek temsil edebiliriz. Bunlar geri dönüşlü reaksiyonlar oldukları için, bir başka seçenek de ters yöndeki okların yerine yönlendirilmemiş çizgiler yerleştirmek olabilir. Bu durumda bir çift reaksiyon iki küçük polimerden tek bir büyük polimere uzanan bir çift çizgiyle temsil edilmiş olacaktır. M değerine kadar uzunluktaki bütün polimerler arasındaki çizgilerin hepsini kapsayan kümeyi, söz konusu polimer sistemine ait reaksiyon *grafi* sayıyoruz.

Şekil 7.3'de $M = 5$ uzunluğunda bir polimeri ve $L = 2$ uzunluğunda bir polimeri oluşturan reaksiyonlar gösteriliyor. Şekilde dimerin oluşmasına olanak veren reaksiyon sayısının (Şekil 7.3*b*) pentamerin (Şekil 7.3*a*) oluşmasına olanak veren reaksiyon sayısından daha fazla olduğu açıkça görülüyor. Bunun nedeni dimerin çok sayıda büyük molekülün uçlarının kesilmesi yoluyla oluşabilmesi. Denklem 7.3'de gördüğümüz gibi, L değeri $L + 1$ değerine doğru arttıkça, o uzunlukta özgül polimerlerin oluşmasına olanak veren reaksiyon sayısı oranı azalarak 1/2 dolaylarına iniyor. Bu nedenle, M uzunluğuna kadar polimerler arasındaki reaksiyonları gösteren grafta, L değeri küçüldükçe polimerlerin oluşmasına olanak veren yollar merkezcil doğrultuda sayıca artıyor, bu nedenle de bu grafların *izotropik olmamaları* belirgin bir özellik olarak karşımıza çıkıyor.

Peptid ve RNA Uzayında Katalitik Kapasitelerin Dağılım Modelleri

Bakışımızı sınırlandırarak, merkeze bir polimer kümesinin dönüşlü bir otokatalitik özellik kazanmasının mümkün olup olmadığı ve öyleyse bunun neden böyle olduğu sorusunu yerleştirdiğimiz sürece, doğal olarak kataliz olmaksızın peptid ya da fosfodiester bağları oluşturan yoğunlaşma reaksiyonlarının yavaş bir hızda kendiliğinden gerçekleştiği olgusunu gözden kaçırıyoruz. Aslında böyle kendiliğinden reaksiyonlar ileri sürdüğümüz görüşleri destekleyen olgular, ama şimdilik konumuz dışında; dolayısıyla, bir an için kataliz olmaksı-



Şekil 7.3 (a) Çift çizgilerin pentapeptid ABAAA'daki ardışık monomerler kavşağında buluşuyor ve yoğunlaşma yoluyla ABAAA'yı oluşturan daha küçük polimer çiftleri ortaya çıkıyor. (b) Çizgilerin dimer BA ile A ve B arasında bağlantı kurması sayesinde yoğunlaşma yoluyla BA oluşuyor; çizgilerin dimer BA ile her bir büyük polimer arasında kurduğu bağlantılar sayesinde de bölünmeyle BA oluşuyor.

zın reaksiyonların gerçekleşemeyeceğini varsayalım. (Daha gerçekçi bir yaklaşımla, kendiliğinden reaksiyonların önemli olamayacak kadar uzun bir zaman ölçeğinde gerçekleştiğini varsayabiliriz. Kendiliğinden reaksiyonlar konusunu daha sonra yeniden ele almak zorundayız.) Bu da bizi önemli bir deneysel ve teorik soruyla yüz yüze bırakıyor: Peptid ya da RNA dizileri uzayında katalitik kapasiteler nasıl dağılıyor? Gelişmiş katalitik kapasitelerin uyarlanımsal evrimi hakkında, katalitik görev uzayı hakkında ve istatistiksel açıdan engebeli sahalarda uyarlanımsal arayışlar hakkında önceki bölümlerde anlatılanlar bu temel soruna ilişkin ne kadar az şey bilindiğini yeterince gösteriyor. Deneyci açısından bu bilgisizlik dizi uzaylarını araştırmak için yeni yollar yaratması ya da tasarlaması için bir çağrı oluşturuyor. Buna karşılık, peptid ya da RNA dizisi kümelerinin mümkün olup olmadığı sorusuyla ilgilenen bir teorisyen açısından bakıldığında mevcut bilgisizliğimiz karşısında en akla yakın yaklaşım, peptid ve RNA uzayında katalitik kapasitelerin dağılımına ilişkin basit model seçenekleri geliştirmek, bu modellerin dönüşlü otokataliz gerçekleşmesi için gerekli koşulları anlamamızı sağlayan sonuçlar verip vermediğini incelemek, ardından da varılan teorik sonuçların, katalitik kapasitelerin dağılımına ilişkin modeller oluşturulurken ilk başta temel alınan idealleştirmelerin sınavından ne ölçüde sağlam çıktıklarını değerlendirmek olacaktır. Varılan sonuçlar sağlamsa, o zaman katalitik kapasitelerin dağılımına ilişkin ayrıntıların genel sonuçlar açısından önemli olmadığı iddiasının inandırıcı olduğunu söyleyebiliriz.

O zaman bildiklerimizle işe koyulalım. Peptid bağlarının bölünme ve oluşumunu katalize eden proteazlar çok farklı özellikleriyle geniş bir yelpaze oluşturuyorlar. $B = 20$ aminoasidi kapsayan bir kümeyle ilgileniyorsak, gerçekleşmesi mümkün olan 400 aminoasit çiftinden herhangi birinde aradaki bağı kesebilecek, düşük özgüllükte tripsin benzeri 400 proto–enzim düşünebiliriz ve bağın primer dizideki yeri önem taşımaz. Çünkü reaksiyonlar geri dönüşlüdür ve bu türden her bir proto–enzim ters yoğunlaşma reaksiyonunu katalize edebilir ve uygun karboksi ve amino terminal aminoasitle sonlanan iki küçük peptidi birbirine bağlayabilir. Böyle farazi bir proto–enzim kümesi 20 aminoasitten oluşmuş peptidler arasında gerçekleşebilecek bütün bölünme ve yoğunlaşma reaksiyonlarını katalize edebilen bir *evrensel alet takımı* olarak düşünülebilir.

Özgül noktalardaki bölünme ve bağlanmaları katalize edebilen RNA polimerleri ve ribozimler için de aynı akıl yürütmelere dayanabiliriz. Dizi dağarcığındaki diğer dizilerden bağımsız olarak, mümkün olan 16 dinükleotid çiftinin her birini tanıyan ve bu dizileri belli nükleotidlerle sonlanacak şekilde bölen ya da bağlayan 16 ribozimden oluşan bir takımımız olsa, 16 ribozimlik bu takım da RNA dizileri arasında gerçekleşmesi mümkün olan bütün bölünme ve yoğunlaşma reaksiyonlarını katalize edebilen evrensel bir alet takımı sayılabilir. Bunlar yanında, mümkün olan 16 x 16 dinükleotid çiftinin bütün terminal dizilerini tanıyan ve onları bağlayabilen 256 ribozim de bir evrensel alet takımı

oluştururdu. Aşağıda peptidler üzerinde duracağım, ama genelde bu fikirler doğrudan RNA'lara da genişletilebiliyor.

Birkaç noktaya değinmek gerekiyor:

1. Konuyu basitleştirmek için 400 proto–enzimin hepsinin kendileriyle ilgili reaksiyonların hepsini aynı hızla katalize ettiğini varsayarsak, bu evrensel alet takımı kapalı bir sistemde polimer dağılımını hızla termodinamik dengeye getirecek hoş bir araç olmaktan öteye geçmiyor.
2. Bu evrensel alet takımının genel anlamda *dönüşlü ve ortaklaşa otokatalitik* etkinlik yaptığı açık. Bu 400 proto–enzim bütün polimerlerin oluşumunu katalize etmektedir; bu da kendi oluşumlarını da katalize ettikleri anlamına gelir. Sistemin termodinamik dengesi bozulduğunda her bir polimerin konsantrasyonunu sistem içindeki akışın ayrıntıları belirleyecektir.
3. Söz konusu aminoasit çiftini primer dizideki bağlamından bütünüyle koparark, her biri belli bir aminoasit çifti için özgül olan 400 proto–enzimi temel alan bir idealleştirmenin hatalı olduğu çok açık. Tripsinin bile önemli boyutlarda dizilim duyarlılığı var. Dizilim duyarlılığı arttıkça kabaca ne olduğunu düşünelim. Bu durumda, M uzunluğuna kadar ayırt edilen polimerler arasındaki bütün bölünme ve yoğunlaşma reaksiyonlarını kapsayan çok fazla boyutlu bir uzayda reaksiyonların çoğunun katalize edilmesine karşın, bir bölümü katalize edilmeyecektir. Reaksiyon uzayında katalize edilmeyen ya da çok verimsiz katalize edilen reaksiyonları temsil eden delikler oluşmaya başlayacaktır. Bu deliklerin ilk sonuçlarından biri, açık sistemdeki polimer türlerinin dağılımına hiç de kapalı sistemdeki denge dağılımı gibi ya da bütün reaksiyonların eşit ölçüde katalize edildiği bir eşdeğer açık sistemdeki gibi yaklaşmamamız gerektiği. İkincisi, reaksiyon uzayında katalize edilmemiş delikler varsa, özgül 400 proto–enzimin kendi oluşumlarını katalize etmeleri mümkün olabileceği gibi, belki de mümkün değildir.
4. Özgüllüğün sınıra kadar arttığını, böylece herhangi bir proto–enzimin özgül bir aminoasit çiftinde bölünme ya da bağlanmayı katalize etmesinin primer diziye son derece bağımlı olduğunu, böylece sonsuz bir ayırt etme özelliğine ulaşıldığını varsayalım. Bu durumda tek bir proto–enzim, gerçekleşmesi mümkün olan reaksiyonlardan yalnızca birini katalize edebilecektir. Bu ifade durumu aşırı abartmak anlamına gelir. Bir kere sonsuz ayırt edicilik düzeyine asla ulaşılamayacağı açık. Enzimler substratlarını belli bir kesinlik düzeyine kadar ayırt edebilirler; bunun sonucunda da her zaman dar ya da geniş yelpazedeki benzer reaksiyonları katalize ederler. Yani, her bir enzim katalitik görev uzayında bir "yumağı" katalize eder. Bunun kadar açık olmasa da, dördüncü bölümde tartıştığımız gibi, birbirinden hayli farklı organik moleküllerin aynı lokal kim-

yasal özellikleri olabileceği için, bir enzim aynı aktif noktayı kullanarak birbirinden çok farklı reaksiyonları katalize edebilir. Bir başka ifadeyle, görünüşte farklı olan reaksiyonlar aynı katalitik görev olabilirler. Böylece katalitik görev uzayında lokal bir yumağı katalize eden gerçekçi bir enzim tablosu karşımıza çıkıyor; ayırt edici kesinlik derecesinin düşüklüğü yumağın büyüklüğünde ifadesini buluyor ve aslında birbirine benzeyen farklı substratlar üzerinde etki yapıldığını ortaya koyuyor. Daha incelikli bir nokta da, farklı substrat kümelerinin aynı eşdeğerlik sınıfının üyeleri olması; bunların her biri belirli bir katalitik görev açısından en iyi olan bir substratın ya da substratların merkezde yer aldığı ve benzer substratlarla çevrildiği özgül bir bulut oluşturacaktır.

Belirttiğimiz gibi, gerçekleşmesi mümkün olan bütün aminoasit çiftleri arasında peptid bağları oluşumunu katalize eden 400 proto–enzim sınırları içinde dönüşlü otokataliz gerçekleştirebilen peptid kümelerinin var olduğunu söylemek yetmiyor. Aynı şey RNA molekülleri arasında 16 ya da 256 ribozim ligaz tarafından katalize edilebilecek bütün 3′–5′ yoğunlaşma reaksiyonlarının otokatalitik olduğu ifadesi için de geçerli. Özgüllük arttıkça ve reaksiyon uzayında katalize edilmemiş delikler ortaya çıktıkça, dönüşlü otokataliz gerçekleştirebilen peptid ya da ribozim kümeleri görmeyi beklemek hiç de makul değil. Özellikle de, sonsuz derecede ayırt edicilik sınırı dönüşlü otokataliz gerçekleştirebilen kümelerin belirmesi için gerekli koşulların oluşmasını daha da güçleştiriyor. Bu nedenle, otokatalitik kümelerin belirmesine olanak veren koşullarla ilgili bir model oluşturma girişiminin başında, bu sınırlandırıcı idealleştirmeyi temel alacağım. Bununla birlikte, böyle bir proto–enzimin, aynı görev söz konusu olduğu için farklı substrat kümelerinde oldukça farklı reaksiyonları katalize edebileceği fikrini de koruyacağım. İşimi kolaylaştırmak için bu noktada daha sonra vazgeçeceğim bir başka varsayımı daha temel alacağım. Peptidlerin ya da RNA dizilerinin katalitik kapasitelerinin çeşitli nedenlerle uzunluklarıyla bağıntılı olduğunu varsaymak gerçekçi bir varsayım olacaktır. Küçük peptidler ya da RNA dizileri verimli noktalar oluşturmak üzere katlanamazlar. Öte yandan, küçük peptidlerin ve RNA dizilerinin zayıf da olsa katalitik aktiviteleri olduğu biliniyor ve başlangıçta zayıf bir aktivite yeterli. Bu nedenlerle modeli geliştirirken ilk başta katalitik kapasitenin polimer uzunluğuyla bağıntılı olmadığını varsayacağım.

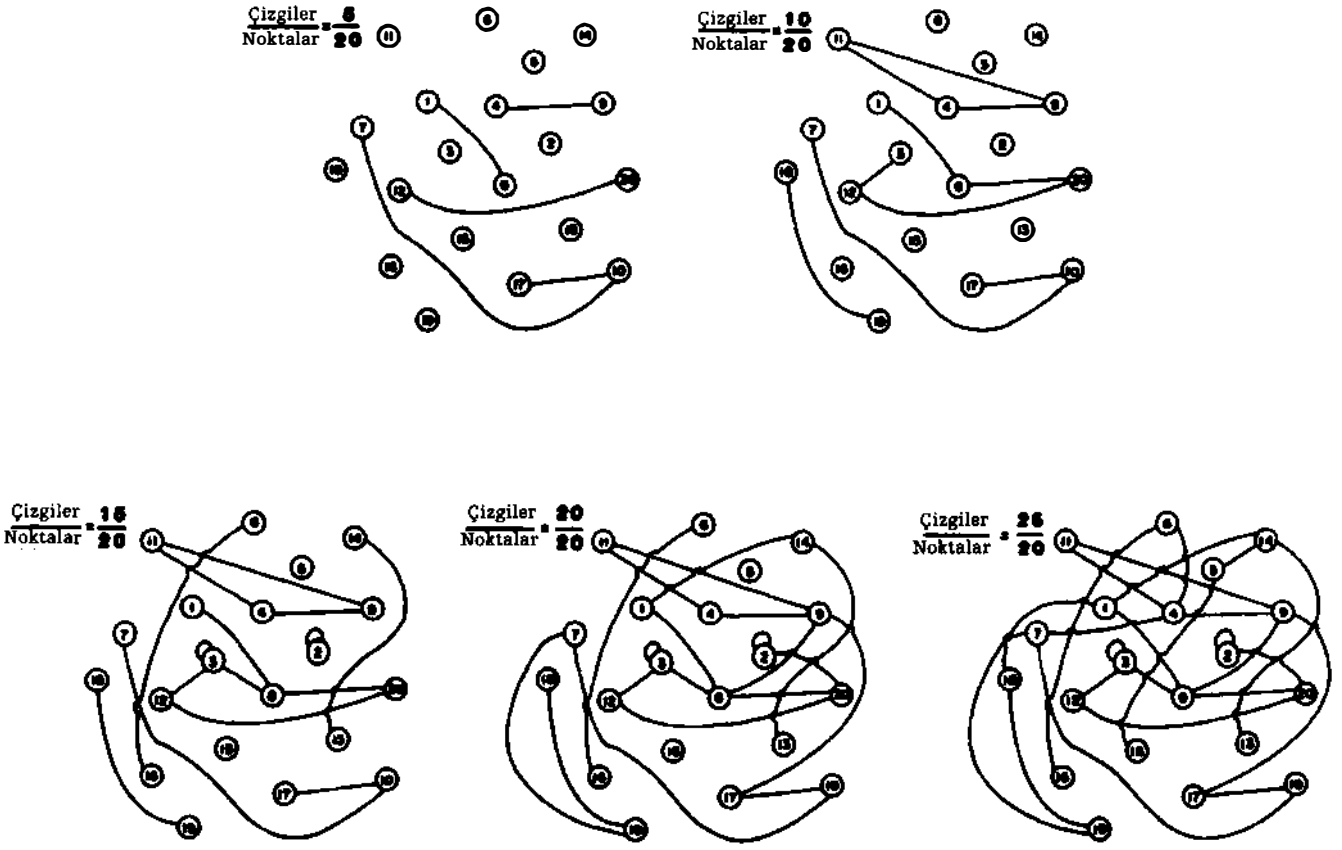
Bu idealleştirmeler polimer uzayında katalitik kapasitelerin dağılımına ilişkin basit bir model taslağı oluşturmamıza olanak veriyor. Her polimerin herhangi bir reaksiyonu katalize etme olasılığının (P) sabit olduğunu varsayacağım. Aslında bu kural merkezinde tek bir reaksiyon bulunan benzer reaksiyonlardan oluşan bir bulutu ve merkezdeki o reaksiyonu katalize edebilen benzer polimerlerden oluşan bir bulutu temsil ediyor. Aynı polimerin aynı görevi oluşturan oldukça farklı reaksiyonları katalize edebileceği fikrini koruyor.

Katalize Edilmiş Reaksiyon Alt Grafı

Yine *M* uzunluğuna kadar polimerlerden oluşan bir kümeyi ve bu polimer kümesinin indüklediği yoğunlaşma ve bölünme reaksiyonlarını kapsayan eşlenik uzayı ele alalım. Basit bir hipotez olarak sabit olasılık (*P*) temelinde, rastgele yöntemle her bir polimere, bunlar arasında varsa katalize edebileceği bir reaksiyon atayabiliriz. Bu durumda, her bir polimerin ilk reaksiyonu, ikinci reaksiyonu ve sonrakileri katalize etme şansı hep *P*'dir. Belli bir reaksiyon katalize edilirse, kendisini temsil eden çift çizgiyi kırmızı yaparız. Ayrıca, iz sürerek her bir polimerin hangi reaksiyonları katalize ettiğini görmek için, şekle polimerden başlayan ve kırmızı çizgilerde sonlanan bir çift mavi ok ekleyebiliriz. Bu basit oyun uzaydaki bütün polimerler için oynandığında, belli sayıdaki reaksiyonun çizgileri kırmızılaşmış olacaktır. Bu kırmızı çizgiler başlangıçtaki grafın katalize edilmiş alt grafını oluşturacaktır. Katalize edilmiş kırmızı reaksiyonları ve mavi okları kapsayan bu polimer sisteminin bütününe hipergraf adı veriliyor. Şimdi geriye dönüp ele alacağımız soru, ortaya çıkan hipergraf çerçevesinde, alt graftaki katalize edilmiş kırmızı polimerlerin dönüşlü otokatalitik bir polimer kümesi oluşturacak şekilde birbirlerine *bağlanmalarını* bekleyebilir miyiz sorusu. Birbirlerinden bağımsız olarak kimin hangi reaksiyonu katalize edeceğini belirlerken sabit bir *P* olasılık değerini temel aldığımız için, elde ettiğimiz alt graf başlangıçtaki grafın rastgele bir alt grafını oluşturuyor. İşte bu *rastgele* alt grafın bağlantılı olup olmadığı ve nasıl bağlantılı olduğu meselesi de, graf teorisindeki perkolasyon problemleri olarak karşımıza çıkıyor.

Rastgele Grafların Bağlantısallık Niteliklerinde "Faz Geçişleriyle" Karşılaşıyoruz

Daha önce beşinci bölümde dile getirdiğim ve şimdi burada iletmek istediğim başlıca fikir, rastgele graflarda çizgi sayısının nokta sayısına oranı artarken, bağlantısallık niteliklerinde ansızın dönüşümler gerçekleşebildiği, aslında faz geçişleri yaşanabildiği düşüncesi. Şekil 7.4'teki graflar *rastgele izotropik* graflar. Bu da bütün nokta çiftleri için bir çizgiyle birleştirilme olasılığının birbirine eşit olduğu anlamına geliyor. Bir grafın *bağlantılı bileşeni* birbiriyle bağlantılı noktalar kümesinden oluşuyor ve bu kümede bir ya da birden çok çizgi aracılığıyla her noktadan diğer bütün noktalara yürümek mümkün. Ağ*aç* terimi dallanmış bir asiklik bileşeni ifade ediyor. Farklı uzunluklarda *döngüler* olabileceği açık. Şekildeki panellerin dizilimi bize kolayca bir şeyler anlatıyor. Eğer çizgilerin noktalara oranı düşük, örneğin 0,1 ise, noktaların çoğu bağlantısızken az sayıda bağlantılı çift olduğunu ve az sayıda cılız ağaç oluşabildiğini görüyoruz; bu durumda birbiriyle bağlantısız çok sayıda küçük çapta bileşen var. Oran artarak 0,5'e yaklaştığında, bağlantılı bileşen sayısı artıyor ve küçük çaplı bileşenler daha büyük bileşenlerle bağlantılandıkça bileşen sayısı gide-



Şekil 7.4 Sayıları giderek artan çizgilerle rastgele birbirine bağlanan sabit sayıda noktayı gösteren rastgele graflar. Yüksek N değerlerinde E/N oranı artarak 0,5 eşiğini geçince noktaların çoğunun dev gibi bir bileşen içinde birbiriyle bağlantılandığını görüyoruz. E/n sayısı daha da artıp 1,0'ı geçince, her uzunlukta olabilen döngüler belirmeye başlıyor. E, edge, kenar); N, node, düğüm.

rek düşüyor. Erdos ve Renyi (1959, 1960) çizgilerin noktalara oranı (*E/N*) 0,5'i geçtiğinde hızlı dönüşümler gerçekleştiğini ve noktaların çoğunu kapsayan, dev gibi tek bir bağlantılı bileşen belirdiğini, geriye yalıtılmış tek tük ağaçlar ve noktalar kaldığını gösterdiler. Dikkat çekici bir bulgu olarak, çizgilerin noktalara oranı 1,0'i geçene kadar döngülerle karşılaşmayı beklemiyoruz; bu noktadan sonra her uzunlukta döngünün oluşma şansı, sonlu olmak koşuluyla birbirine eşit (Erdos ve Renyi 1959, 1960; Cohen 1988).

Sezgilerimiz bize bu basit örnekten iki çıkarım yapmaya zorluyor. Birincisi *E/N sayısı* artınca, rastgele bir izotropik grafta neredeyse bağlantısız olan sistemin neredeyse bağlantılı bir sisteme dönüştüğü bir eşik geçiliyor. Buna perkolasyon eşiği adı veriliyor; bu, katı bir yapıda suyun birbiriyle bağlantılı bir gözenekler kümesinde nasıl süzüldüğünü (perkolasyon) açıklayan gözenek yoğunluğu teorileriyle ilişkili bir kavram (Stauffer 1985). İkincisi, bu türden bir eşik niteliğiyle graf teorisinde çok karşılaşıyoruz. Bileşen büyüklüğü, döngülerin varlığı gibi kavramların hepsi *E/N* oranının farklı değerleri arasında keskin geçişler olduğuna işaret ediyor.

Erdos ve Renyi rastgele izotropik graf çalışmalarını başlattılar. Elde ettikleri sonuçları, doğrudan peptid ya da RNA polimerleri arasındaki rastgele katalize edilmiş reaksiyon alt graflarının bağlantısallık niteliklerine uygulamak mümkün değil, çünkü bu alt graflarda küçük polimerler üreten reaksiyon sayısı büyük polimerler üreten reaksiyon sayısından daha fazla olduğu için bunların belirgin bir özelliği izotropik olmamaları. Yine de, rastgele izotropik graflarla elde edilen sonuçların temelde apaçık bir anlamı var: *E/N* oranı arttıkça, bağlantısallık niteliklerinde ani değişiklikler olması beklenecektir. Bu nedenle, incelediğimiz somut durumda katalize edilen reaksiyon miktarı yeterince artınca, katalize edilmiş bağlantılı reaksiyon dizilerinin belirmesini bekleyebiliriz.

Ana Fikir

Parçalar yerine yerleşti; artık aslında basit olan ana fikri dile getirebiliriz. Polimerin maksimum uzunluğu olan *M* arttıkça, polimer sayısında üstel artış olur ama bu polimerlerde karşılıklı olarak birbirlerini dönüştürebilecekleri reaksiyon sayısı daha da arttığı için reaksiyonların polimerlere oranı $M - 2$ şeklinde doğrusal artış gösterecektir. Her bir polimerin sabit bir *P* olasılığıyla her bir reaksiyonu katalize edebileceğini varsayalım. Bu durumda reaksiyonların polimerlere oranı öylesine artar ki, sonunda kırmızıya boyanmış katalize edilmiş reaksiyon sayısının, oluşumu kataliz gerektiren polimer sayısını aştığı bir noktaya ulaşılır. O zaman sonunda, neredeyse bütün polimerlerin oluşumunda sistemdeki bir başka polimer tarafından katalize edilmiş hiç değilse bir son adım bulunan bir duruma ulaşılacaktır. Daha formel bir ifadeyle, *katalize edilmiş* reaksiyonların polimerlere oranı arttıkça, bu süreçle dönüşlü bir dizi bağlantılı otokatalitik dönüşümün "kristalleştiği" bir eşiğe ulaşılacaktır. Kısacası, yete-

rince karmaşık olan neredeyse her katalitik polimer kümesinin ortaklaşa otokatalitik olması beklenecektir. Artık ana fikrin biraz daha formel bir ifadesine geri döneceğim ve izleyen bölümde bu eşiği daha net açıklamaya çalışacağım.

Otokatalitik bir polimer kümesinin var olmasına olanak veren bağlantısallık koşulları kolayca dile getirilebilir. Kümenin her bir üyesinin oluşumu küme üyelerinden en az biri tarafından katalize edilmelidir. Ayrıca, devamlılığını sürdüren eksojen bir besin kümesinden otokatalitik kümenin bütün üyelerine uzanan bağlantılı kataliz yolları bulunmalıdır.

Bunlar bize bir polimer kümesinin dönüşlü otokatalitik nitelik kazanmasına olanak veren yeterli basit koşulları veriyor. İlgilendiğimiz polimerler arasında en uzunları olan M uzunluğundakileri ele alalım. Daha küçük polimerlerin yoğunlaşması yoluyla $M-1$ yoldan herhangi bir özgül M* polimeri oluşabilir. Kümedeki 2^{M+1} polimerden herhangi birinin şansa bağlı olarak bu $M-1$ reaksiyonları katalize edememesi olasılığı ($\bar{I}$) şu formülle hesaplanabilir:

$$IP = (1-P)^{(M-1)(2^{M-1})} \approx e^{-P(M-1)(2^{M+1})} \tag{7.6}$$

Formülde P bir polimerin *a priori* herhangi bir özgül reaksiyonu katalize etme olasılığını temsil ediyor. Eğer $\bar{I}$ değerinin düşük, örneğin 0,001 olmasını gerekli görürsek, M* polimerinin oluşumunun kümedeki hiç değilse bir üye tarafından katalize edilme olasılığının 0,999 olacağı koşulunu öngörmüş oluruz. Bu da aynı şekilde, M uzunluğundaki 2^M polimerin 0,999'unun oluşumu küme üyelerinden biri tarafından katalize edilecek demektir. Buna karşılık, $M-1$ uzunluğundaki daha küçük polimerleri ele alalım. Denklem 7.3'e göre, bu daha küçük polimerlerin her biri M uzunluğundaki polimerlerden iki kat daha fazla yoldan gerçekleşebilecektir. Böylece, en uzun polimerlerin 0,999'unun oluşumu katalize edildiğinde, $M-1$ uzunluğundaki 2^{M-1} polimerin 0,9995'inin oluşumu katalize edilmiş olur, $M-2$ uzunluğundaki 2^{M-2} polimerin 0,99975'inin oluşumu katalize edilmiş olur ve bu böyle devam eder. Dolayısıyla, söz konusu grafın izotropik olmama özelliği, esas olarak bütün küçük polimerlerin oluşumlarında kümedeki en az bir üye tarafından katalize edilen bir son adım olmasını güvence altına alıyor, böylece besin kümesindeki monomerlerden ve küçük polimerlerden daha büyük polimerlere doğru genişleyen, katalize edilmiş bağlantılı dönüşümler için gerekli koşullar yerine gelmiş oluyor.

Merkezi nitelikteki sonucumuz artık çok açık. Peptid ya da RNA uzayındaki polimerlerin kombinatoryal ilişkilerine polimer reaksiyonlarının basit bir dağılım modeli eşlik ettiğinde, beklediğimiz gibi, rastgele graflardaki perkolasyon özellikleri ortaklaşa bir dönüşlü otokatalize yol açıyor. Bu da otokatalitik kapanmaya ulaşmamıza olanak verecek minimum karmaşıklık düzeyi için gerekli bir teori oluşturmaya başladığımız anlamına geliyor. Bu minimum karmaşıklık düzeyinin altında birbiriyle bağlantısız alt sistemler var. Üstündeyse bağlantılı bir Bütün beliriyor.

Denklem 7.6, kataliz olasılığına bağlı olarak, kümenin otokatalitik bir sistem olarak içermesi beklenen polimer sayısını ve dağılım olasılığını hesaplamamıza olanak veriyor. Tablo 7.1'de de $P = 10^{-4}$ ile $P = 10^{-9}$ arasındaki sonuçlar görülüyor.

TABLO 7.1 *Sıkı Ölçüt Olarak Yalnızca Bağlanma ve Bölünme Reaksiyonlarının Kullanıldığı Bir Otokatalitik küme*

$IP \approx e^{-P(2^{M+1})(M-1)} = 1/e^8 < 0{,}001$		
P	M	2^{M+1}
10^{-4}	11,85	7382
10^{-5}	14,83	58 251
10^{-6}	17,86	475 801
10^{-7}	20,94	4.02×10^6
10^{-8}	24,05	34.73×10^6
10^{-9}	27,19	06.22×10^6

Not: $\dot{I}$, M uzunluğunda özgül bir polimer olan M*'in sentezinde, polimer kümesindeki diğer herhangi bir üye tarafından katalize edilebilecek bir son adım bulunmama olasılığını temsil ediyor. *P a priori* olarak, özgül herhangi bir reaksiyonun bir polimer türü tarafından katalize edilme olasılığını temsil ediyor. Daha kesin M değerler elde edebilmek için kesirli sayılar kullanıldı; M otokatalitik sistemin yarıçapını, yani, kritik polimer uzunluğunu temsil ediyor. 2^{M+1} kümedeki polimer türü sayısını gösteriyor.

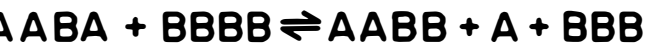
Yeni ve temel bir sonuca varıyoruz: Sabit herhangi bir kataliz olasılığında (P), belli sayıda bir polimer çeşidini kapsayan *sabit bir karmaşıklık düzeyinde otokatalitik kümelerin gerçekleşmesi beklenmelidir*. Kendini yeniden üretme için gerekli olan katalitik kapanmanın gerçekleşmesi, *yeterli karmaşıklık düzeyine ulaşmış bir katalitik polimer kümesinde beliren ortaklaşa bir niteliktir.*

Değiş Tokuş Reaksiyonları Katalitik İçe Kapanmayı Kolaylaştırıyor

Dönüşlü otokataliz gerçekleşmesine olanak verecek polimer kümesinin büyüklük derecesini belirleyen etmenin reaksiyonların polimer sayısına oranı olduğu açık. Bağlanma ve bölünme polimerler arasındaki en basit reaksiyonlar. Bununla birlikte, tripsin daha karmaşık *değiş tokuş reaksiyonlarını* da katalize edebiliyor; örneğin bir peptidin terminal parçasını kesip atıyor, kalan parçayı

da ikinci bir peptidde iç bağı keserek elde ettiği iki parçadan herhangi birine bağlıyor (Şekil 7.5). Böyle bileşik bir reaksiyon en az üç temel reaksiyondan oluşur. Kritik nokta da bütün bu dönüşümü tek bir enzimin katalize edebilmesi. Reaksiyon/polimer oranının payı genişletilerek bağlanma ve bölünme işlemleri yanında değiş tokuş reaksiyonlarını da kapsarsa, sonuç $R = M^2 2^M$ olur. Bu son derece hızlı büyüyen bir oran ve büyüme hızı tek başına bağlanma ve bölünme işlemlerinde gözlemlediğimiz oran olan $M - 2$'den çok daha yüksek. Ayrıca, değiş tokuş reaksiyonları da dahil edildikten sonra graf reaksiyonu izotropik olmama özelliğini korur ve oluşan küçük polimer sayısı büyük polimerlerden daha fazla olmaya devam eder. Böylece, M arttıkça, bu polimerlere karşılıklı birbirlerini dönüştürme fırsatı veren katalize edilmemiş reaksiyon oranı çarpıcı boyutlarda artar. Yine her polimerin sabit bir olasılıkla (P) herhangi bir reaksiyonu katalize edebileceği hipotezini temel alarak, sürece değiş tokuş reaksiyonlarının da dahil edilmesi durumunda otokatalizi başarmak için gerekli küme büyüklüğünün çok küçük olmasını bekleyebiliriz. Tablo 7.2'de görüldüğü gibi, aslında bu doğru. Dikkat ederseniz, artık kataliz olasılığı yalnızca 10^{-9} olsa bile, 18.000 ile 19.000 kadar polimerle ortaklaşa otokataliz için gerekli kritik minimum karmaşıklık derecesine ulaşılabiliyor!

$$AABA + BBBB \rightleftharpoons AABB + A + BBB$$



Şekil **7.5** *İki eski bağın kesilmesi ve bir yeni bağ kurulması yoluyla gerçekleşen bir değiş tokuş reaksiyonu.*

TABLO 7.2 *Sıkı Ölçüt Olarak Bağlanma ve Bölünme Reaksiyonları Yanında Değiş Tokuş Reaksiyonlarının da Kullanıldığı Bir Otokatalitik Küme. Bu Kümede 2^{M+1} Üyenin Neredeyse Hepsinin Oluşumunda Kümedeki En Az Bir Üye Tarafından Katalize Edilen Bir Son Adım Olması Sağlandı.*

$\bar{P} \approx e^{-P(M-1)(1+2^{M+2})(2^{M+1})} = \frac{1}{e^2} < 0.001$		
P	M	2^{M+1}
10^{-4}	5,55	94
10^{-5}	7,01	258
10^{-6}	8,54	944
10^{-7}	10,04	2105
10^{-8}	11,59	6165
10^{-9}	13,15	18 179

Not: $\bar{I}$, P ve M Tablo 7.1 ile aynıdır.

Yukarıda betimlenen değiş tokuş reaksiyonunda üç temel adım var. Daha basit bir işlem olan transpeptidasyon değiş tokuş reaksiyonlarını ele alırsak, yalnızca tek bir peptid bağının kesildiği ve bir yeni bağın oluştuğu bu grupta reaksiyonların polimerlere oranı 2^{M+1} artış gösterecektir; dolayısıyla, yalnızca bağlanma ve bölünme reaksiyonlarını kapsayan bu değiş tokuş reaksiyonlarında otokataliz gerçekleşmesi için polimer kümelerinin biraz daha geniş olması gerekiyor.

Aynısı ribozimler için de geçerli. Hatırlarsanız beş karbonlu iki birimin ribozimle katalize edilmiş transesterifikasyonu bize bir dört karbonlu birim, bir de altı karbonlu birim veriyordu. Bu, yeni herhangi bir peptid bağı yaratmayan basit transpeptidasyon reaksiyonları gibi basit bir işlem. RNA polimer katalistleriyle transesterifikasyon ve bağlanma ve bölünmeyi ele alırsak, reaksiyonların polimerlere oranının neredeyse 2^{M+1} hızında arttığını görürüz. Bu da, Denklem 7.6'nın mantığını temel alarak, ortaklaşa otokatalitik olmasını beklediğimiz RNA monomer ve polimerleri sisteminin büyüklüğünü hesaplamanın kolay olabileceğini gösteriyor.

Bütün bunlar bizi şu sonuca götürüyor. Rastgele peptidler ya da RNA molekülleri ya da bunların daha az düzenli olan analogları yalnızca bölünme ve bağlanma reaksiyonlarını katalize edebiliyorsa, o zaman Tablo 7.1 bize bir polimer sisteminde katalitik kapanmanın gerçekleşmesi için gerekli karmaşıklık düzeyini vermektedir. Dördüncü bölümde tartışılan veriler temelinde rastgele peptidler ve RNA dizileri aracılığıyla bağlanma ya da katalize edilme olasılığı, tahminen 10^{-5} ile 10^{-10} arasındadır. Bu geniş bir aralık olsa da, 10^{10} dizi bile, gerçekleşmesi mümkün olan 20 birim uzunluktaki peptid dizilerinin, hatta 20 birim uzunluktaki RNA dizilerinin çok küçük bir bölümünü oluşturur. Kaldı ki, sayıları 1010'u bulan peptid ya da RNA polimeri çeşidinin her birinin çok sayıda kopyası bile çok küçük hacimlere sığabilir, dolayısıyla da birbirleriyle etkileşime girebilir. Bir polimerin özgül bir reaksiyonu katalize etme olasılığı için orta derecede bir tahmin olan 10^{-8} değerini temel alırsak, Tablo 7.1 bize yaklaşık 34×10^6 rastgele polimerle katalitik kapanmanın mümkün olabileceğini söylüyor. Daha iyimser bir hipotez olan, bu gibi polimerlerin pekâlâ karmaşık değiş tokuş reaksiyonlarını da katalize edebileceğini kabul edersek, orta derecede bir tahmin olan aynı kataliz olasılığı, yaklaşık 6200 polimerin katalitik kapanma için yeterli olacağını söyleyebiliriz (Tablo 7.2). Bu olasılık aralığı geçerliyse, yaşamın ortaya çıkması varsaydığımızdan da kolay olabilir.

SONSUZ POLİMER GRAFINDA BÜYÜME VE TERMODİNAMİK DAVRANIŞ

Katalize Edilmiş Reaksiyonu Grafının Büyümesi: Kritik Üstü ve Kritik Altı Davranış ve Besin Kümesi İçin Kritik Büyüklük Derecesi

Yeterince karmaşık katalitik polimer kümelerinde katalitik kapanmanın belirmesi, polimer hipergrafında ve polimerler arasındaki katalize edilmiş reaksiyonlarda ortaya çıkan bir faz geçişiyle gerçekleşiyor. Polimer kümelerinde polimerlerin aracılık ettiği katalize edilmiş dönüşümlerin perkolasyonla yayıldığı bağlantılı ağlar oluşuyor. Ama potansiyel polimer kümesi, uzunluk açısından da çeşit açısından da sonsuz. Hipergrafta otokatalitik kümelerin kristalleşmesinde ortaya çıkan faz geçişi, bu sonsuz polimer kümesinde iki rejim arasında bir faz geçişi olarak yeniden ifadesini buluyor. Sonlu, dolayısıyla *kritik altı* bir rejim olan ilkinde, polimer kataliz reaksiyonlarıyla, monomerlerden ve küçük polimerlerden oluşan başlangıçtaki bir besin kümesinden polimerlerin oluşma süreci giderek hızlandığında yalnızca *sonlu* sayıda polimer çeşidi üretebiliyor. Buna karşılık, termodinamik sınırlılıklar bir yana bırakıldığında, sonsuz ya da *kritik üstü* rejimde, polimer kataliz reaksiyonlarıyla başlangıçtaki bir besin kümesinden polimerlerin oluşma süreci giderek hızlandığında sonsuz sayıda polimer çeşidi üretebiliyor. Bu faz geçişini altta yatan modelin iki temel parametresiyle ayırt edeceğiz: kataliz olasılığı (*P*) ve besin kümesinin karmaşıklık düzeyi. Ve bu iki boyutlu parametre uzayında kritik bir çizgiyle düzlemin kritik üstü ve kritik altı bölgelere ayrıldığını göreceğiz.

Şimdilik termodinamik kuvvetleri ve kimyasal konsantrasyonları bütünüyle ihmal edeceğimi gözden kaçırmamak önemli. Ele aldığımız sorular hipergrafın katalitik alt grafının mümkün olabilecek sonsuz polimer kümesi içinde yaygınlaşma potansiyeli olup olmadığı konusuyla ilgili. Bu alt graf ya sonlu ya da sonsuz olacaktır. Bu dikkatimizi bir başka temel soruya, konsantrasyonları tanımlanmış polimerlerin bulunduğu belli bir fiziksel sistemde, kataliz gerçekleşmiş hipergrafa katılan polimerlerin kaç adedi oluşabilir sorusuna çekiyor. Kısacası, katalize edilmiş böyle bir yapının var olduğunu temel aldığımızda, şu andaki sorularımız polimerlerin fiziksel davranışlarıyla değil, kataliz gerçekleşmiş altı grafın matematiksel nitelikleriyle ilgili. Kuşkusuz aşağıda bu termodinamik sorunlara geri dönmek zorundayım ve bunu yaparken ortaklaşa otokatalitik nitelikte olma potansiyeli taşıyan bu sistemlerin aslında otokatalitik olmalarının *beklendiğini* göstereceğim.

Artık katalize edilmiş reaksiyon grafının ve faz geçişi gerçekleşmesine ve katalitik kapanmaya olanak verecek minimal koşulların daha ayrıntılı incelemesine geri dönmek istiyorum. Şimdi sorunu biraz faklı ifade edelim. Bütün monomer aminoasit türlerini ve L_c ile ifade edeceğimiz belli bir uzunluğa kadar

bütün küçük polimerleri kapsayan bir besin kümesinin devamlılığını sabit bir yüksek konsantrasyon düzeyinde sürdürebildiğimizi varsayalım. Bu molekül türleri eşzamanlı olarak hem bölünme ya da bağlanma reaksiyonlarında substrat işlevi görebilecek, hem de reaksiyonlarda potansiyel katalist rolü oynayabilecekler. İncelediğimiz polimerlerin en fazla L uzunluğunda olma sınırlamasını kaldıralım ve bağlanma reaksiyonlarının $2L_c$ değerine kadar geniş bir yelpazede polimerler üretmesine fırsat verelim. Eğer gerçekleşmesi mümkün olan reaksiyonların bir bölümü katalize edildiyse, besin kümesindekilerden daha büyük, uzunlukları L_c, + 1 ile $2L_c$ arasında olan yeni polimerlerin üremesi mümkün olabilir.

Başlangıçtaki besin kümesinde bulunan polimerler arasındaki bağlanma reaksiyonları besin kümesindekilerden daha uzun yeni polimerler yaratabilir ve bu yeni polimerlerin yeni bölünme ve bağlanma reaksiyonlarında yeni substratlar olarak kullanılması fırsatı doğar. Bu yeni reaksiyonlar başlangıçtaki besin kümesi üyeleri tarafından katalize ediliyor olabilir. Ayrıca, bu yeni polimerler potansiyel yeni katalistler olarak hem L_c uzunlukta ya da daha kısa olan polimerler arasında gerçekleşen ilk reaksiyonlarda, hem de yeni polimerleri tek başına ya da besin kümesindeki daha önce üretilmiş polimer ve monomerlerle birlikte ilgilendiren bütün yeni reaksiyonlarda kullanılabilecektir. Bu durumda ikinci bir turda neler olabileceğini düşünün. Eski polimerler de, ilk turda üremiş yeni polimerler de yeni yeni reaksiyonları katalize edebilecek, böylece $4L_c$ uzunluğa kadar moleküllerin oluşması mümkün olacaktır. İkinci turda oluşan bu yeni moleküller besin kümesinde var olan ve birinci turda üreyen bütün polimerler tarafından katalize edilen yeni reaksiyonlara substrat hizmeti sunabilecek, ikinci turda üreyen yeni polimerler de önceki bütün reaksiyonları ve yeni reaksiyonları katalize edebilecektir. Turlar böyle birbirini izledikçe katalize edilmiş reaksiyon grafı iki anlamda genişleyebilir: Katalize edilmiş reaksiyon sayısı artar ve devamlılığını sürdüren besin kümesindeki L_c uzunluğuna kadar polimerlerden daha büyük polimer çeşitleri de sayıca artabilir.

Bir kez daha hatırlatmakta yarar var, polimer konsantrasyonlarını göz ardı ediyoruz; bunlar son derece küçük değerler olabilir. Dolayısıyla, sistemin bütününde monomerler ya da polimerler tarafından katalize edilmiş bütün reaksiyonları gösteren *sanal* bir katalize edilmiş reaksiyonu grafı kavramı tanımlamamız gerekiyor. Gerçek yaşamda bu polimerlerin konsantrasyonları sistemdeki materyal akışına, sınır koşullarına ve termodinamik gereksinimlere bağlı olduğu için ve bu konsantrasyonlar son derece düşük olabileceği için, katalize edilmiş reaksiyonlarla ilgili sanal bir grafta, reaksiyonların substratların ve katalistlerin yeterli konsantrasyonda olduğu varsayılacaktır. Kısacası, sanal graf bize polimer sisteminin katalitik yapısını verecektir. Yukarıda vurgulandığı gibi, akışın ve konsantrasyonların dinamik davranışını ayrıca irdelemek gerekiyor. Bu bölümün kalan kısmında, "reaksiyon grafı" terimini kullanırken sanal katalize edilmiş reaksiyon grafını temel alacağım.

Şu anda ilgilendiğimiz konu reaksiyon grafında birbirini izleyen turlarda polimer sayısındaki *büyüme*. Bu büyüme algoritmik tarzda mükemmel somutlaşıyor; iki farklı nihai davranıştan yalnızca biriyle ifadesini bulabiliyor. Turlar birbirini izledikçe, ya her bir turda sürece eklenen yeni polimer türü sayısı giderek sıfıra doğru azaldığı için grafın büyümesi duruyor ve sistemde farklı polimer sayısı sonlu olmaya devam ediyor ya da her turda sisteme pozitif bir sonlu sayıda yeni polimer türünün eklenmesi sayesinde reaksiyon grafında sınırsız bir büyüme gözlemleniyor ve sistemde polimer çeşitlerinin sayısı sonsuz oluyor. Birincisini *kritik altı* durum olarak adlandırıyoruz, buna karşılık ikincisi *kritik üstü* duruma denk düşüyor.

Bunun anlamı açık, ama yine de vurgulamak istiyorum: Kritik üstü reaksiyon grafında sonsuz sayıda polimer türünün var olması yukarıda tanımlanan *sanal* reaksiyon grafına denk düşüyor. Etkileşim içindeki hiçbir polimer sistemi sonsuz olamaz. Bununla birlikte, gerçek bir polimer sisteminin davranışı temelde altta yatan sanal grafın kritik üstü mü yoksa kritik altı mı olduğuna bağlı olabilir. Biraz sonra bu konuya döneceğim.

Reaksiyon graflarında büyüme ya kritik altı ya da kritik üstü nitelikte olduğu için, grafların büyüme tarzlarını tanımlayan parametreler arasında belli bir ilişki olması beklenecektir; bu ilişki bir kritik eşik durumu oluşturuyor. Eşiğin bir tarafında graf büyümesi giderek sona eriyor; diğer tarafında ise bir patlamaya dönüşüyor. Bu problemin parametreleri arasında B ile temsil edilen aminoasit çeşitlerinin sayısı, devamlılığını sürdüren besin kümesindeki polimerlerin L_c ile temsil edilen maksimum uzunluğu ve P ile temsil edilen, herhangi bir polimerin her bir reaksiyonu katalize etme olasılığı bulunuyor. Bunlara dayanarak söz konusu grafta kritik üstü büyümeye olanak veren yeterli kritik koşulları belirlemek mümkün (Farmer, Kauffman ve Packard 1986; Kauffman 1986b). $B = 2$ monomer için şu sonuç elde ediliyor:

$$2^{L^{*}c} = \sqrt{1/2P} \tag{7.7}$$

Formülde L^{*}_{c} kritik altı ve kritik üstü davranışı birbirinden ayıran kritik L_c değeri. Devamlılığını sürdüren besin kümesindeki molekül türü sayısı $2^{L^{*}c}$ olduğuna göre, Denklem 7.7'ye göre besin kümesindeki molekül sayısının $\sqrt{1 / 2P}$ olması gerekiyor. Kataliz olasılığı 10^{-6} ise, reaksiyon grafında kritik üstü büyümenin gerçekleşmesi için besin kümesinde 1000 türün varlığını sürdürmesi gerekecektir. B arttıkça, besin kümesinde bulunması gereken molekül sayısı kolayca hesaplanabilir:

$$B^{L^{*}c} = \sqrt{1/2P} \qquad (7.8a) \tag{7.8a}$$

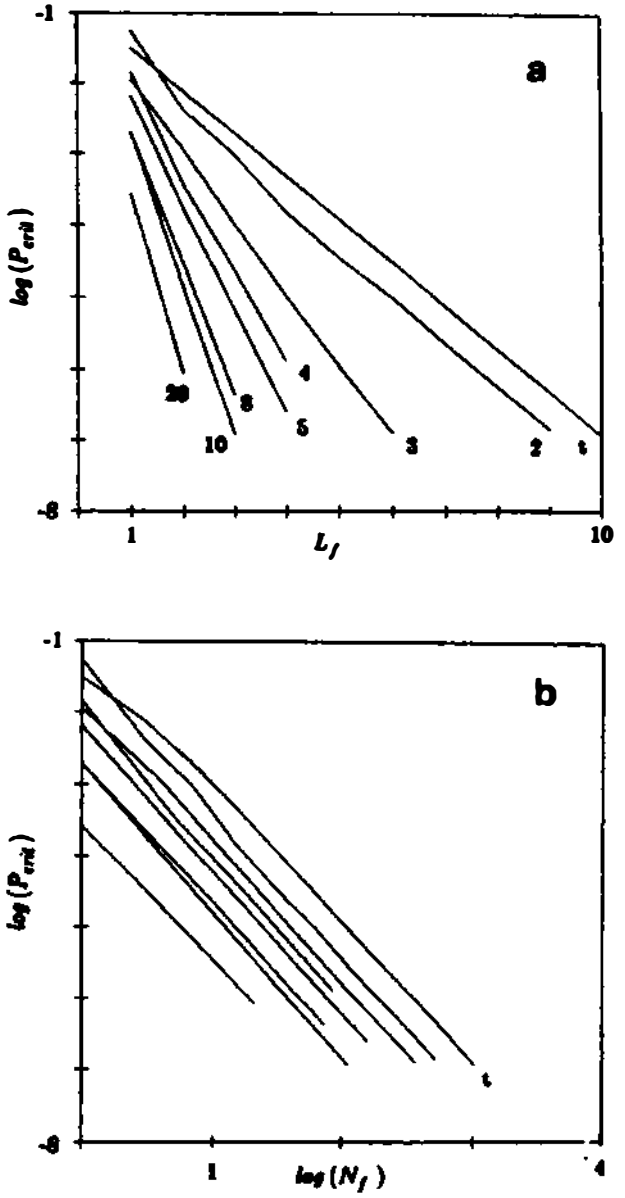
$$P \approx \mathrm{B}^{-2L^{*}c} \qquad (7.8b) \tag{7.8b}$$

Denklem 7.7 ve 7.8'de kritik üstü davranıştan kritik altı davranışa faz geçişi oldukça doğru bir şekilde yansıtılıyor. Şekil 7.6'da Denklem 7.7'yi test eden sayısal veriler ve B artışına bağlı olarak denklemin genelleştirilmesi gösteriliyor. Meslektaşlarım D. Farmer ve N. Packard tarafından reaksiyon grafının büyümesini uygulamaya koyan bir bilgisayar programı yazıldı. Bu programda parametrelerin kritik altı ve kritik üstü davranışı ayıran kritik eşik değerleri, L_c ve B değerleri belli bir noktada sabitleştirilip, ardından kataliz olasılığı (P) ayarlanarak kesinleştirilmişti. Belli bir P değeri kritik üstü büyümeye, ikinci bir değer de kritik altı büyümeye işaret ederse, bu iki P değerinin ortalamasını temsil eden yeni bir çalışma değeri benimseniyordu. Programın ardışık yinelemelerinde özgül L_c ve B için sonuçlar kritik P değerine yaklaşıyor. Şekilde görüldüğü gibi, gözlemlenen ve öngörülen eğriler birbirine yakın ve paralel. Teorik eğrinin dengelenmesi, Denklem 7.7'nin kritik üstü davranış açısından yeterli olmanın ötesine geçen bir koşul olduğunu yansıtan bir olgu. Eğimlerin paralelliği kritik üstü graf büyümesi için gerekli koşullara ilişkin analizin doğru sonuç verdiğini, devamlılığı sürdürülen besin kümesi büyüklüğünün $1/P$ değerinin kare köküne yaklaştığını gösteriyor. Şekil 7.6*b*'de $B > 2$ için Denklem 7.8*b* temelinde besin kümesi büyüklüğüyle kritik üstü graf büyümesinin birbiriyle uyumlu olduğu görülüyor.

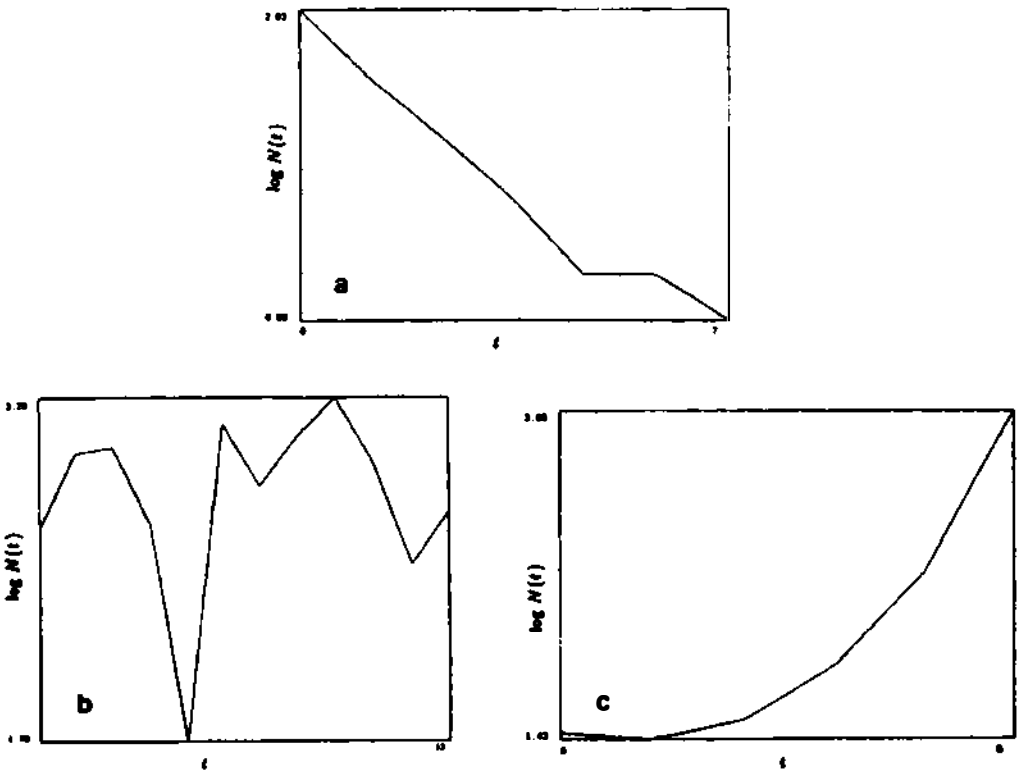
Şekil 7.7'de her büyüme turunda reaksiyon grafına eklenen yeni polimer türü sayısı görülüyor. Parametrelerin kritik altı değerlerinde, bu sayı azalarak sıfıra iniyor. Parametrelerin hafifçe kritik üstü değerlerinde bu sayıda tutarsızlıklar gözlemlenebiliyor. Açıkça kritik üstü değerlerdeyse grafın üstel büyümeden daha da hızlı büyüdüğü gözlemleniyor.

Bu yeni teorik yaklaşımın düşündürücü bir özelliği polimer büyüklüğüyle polimer çeşidi sayısı arasında bir ilişki olduğunu öngörmesi. Sistemdeki polimerler boyutlarına göre *tek tepe noktalı* bir dağılım gösteriyor; polimer çeşitlerinin çoğu orta uzunlukta ve az sayıda polimer çeşidi bu ara uzunluktan daha kısa ya da daha uzun. Polimerlerle ilgili altta yatan katalize edilmemiş reaksiyon grafı, yapısı gereği izotropik değil ve küçük polimerler yaratan reaksiyon sayısı daima büyük polimerler yaratanlardan daha fazla. Nitekim bölünme ve bağlanma reaksiyonlarında polimerin her bir aminoasit uzamasında polimer türü sayısı yaklaşık 1/2 azalıyor. Böylece, graf büyüdükçe küçük polimerlerin daha büyük bir *bölümünün* oluşumu katalize edilmiş oluyor. Aynı zamanda, L uzunluğunda olabilecek polimer çeşidi sayısı B^L olduğu için, L arttıkça bu sayı da artıyor. Birbiriyle çelişen bu iki etki birlikte ele alındığında, oluşumu katalize edilmiş L uzunluğundaki tek tek polimerlerin sayısı tek tepe noktalı bir dağılım gösterecek, küçük L değerleriyle başlayıp ara L değerlerinde maksimum düzeye çıkacak, ardından da L artmaya devam ederken giderek kısalacaktır.

Şekil 7.8*a* ve 7.8*b* polimer uzunluğuna bağlı olarak polimer çeşidi sayısının dağılımını gösteren bu eğrileri görüyoruz. Dağılımlar gerçekten tek tepe noktalı; önce yükselerek tepe yapıyor, sonra polimer uzunluğu arttıkça yaklaşık ola-



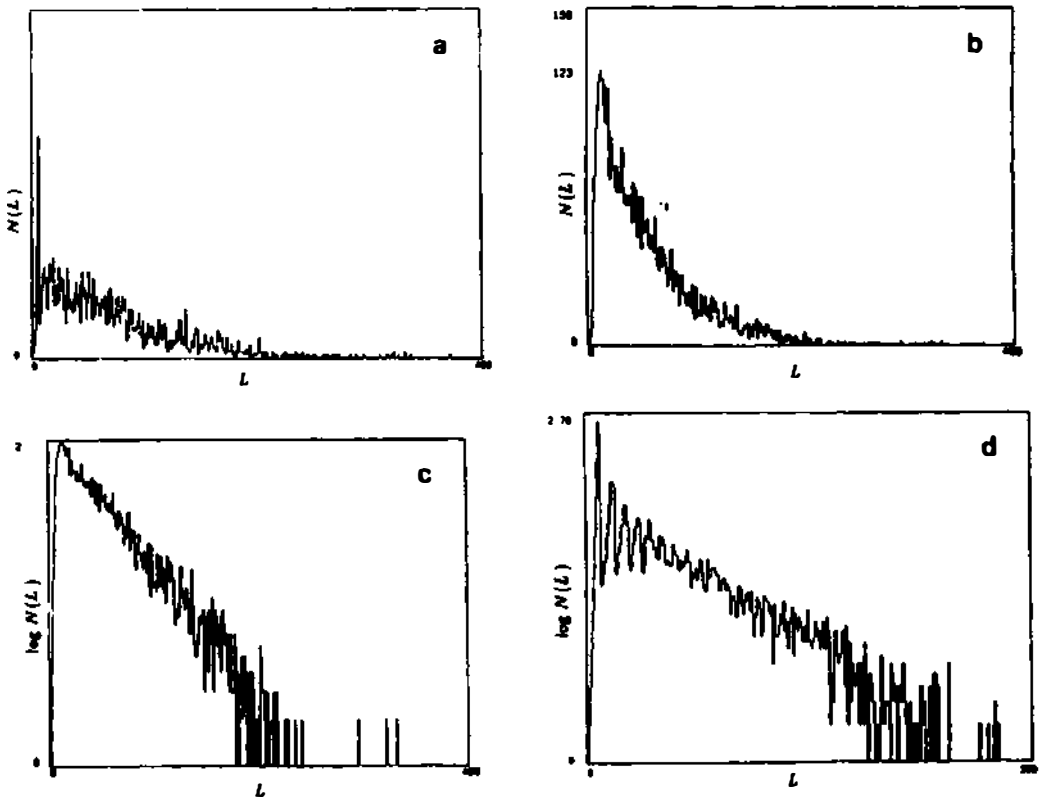
Şekil 7.6 (a) Kritik üstü eşikte kataliz olasılığını temsil eden P_{crit} değerinin, başlangıçtaki besin kümesinde yer alan moleküler türlerinin maksimum uzunluğunu temsil eden L_c değerine bağımlılığı. Şekilde gösterildiği gibi, besin kümelerinde farklı sayılarda (B) monomer bulunuyor; T olarak adlandırılan çizgi B = 2 aminoasit için elde edilen teorik sonuçları gösteriyor. (b) L_c yerine besin kümesindeki toplam tür sayısını gösteren log N değerinin geçirilmesi dışında (a) ile aynı. (Farmer, Kauffman ve Packard'dan alınmıştır; 1986.)



Şekil 7.7 Rastgele katalize edilmiş reaksiyon grafı oluşturulurken her bir yinelemede yaratılan yeni molekül türü sayısı. Her durumda, B = 2 aminoasit; L_c = 6 besin kümesinde devamlılığını sürdüren polimerlerin maksimum uzunluğu; t süre ya da graf büyümesi yinelemeleri. (a) Kritik üstü noktanın altında graf büyümesi giderek azalıp sonunda duruyor. (b) Kritik üstü noktanın yakınlarında graf büyümesinde tutarsızlık gözlemleniyor. (c) Kritik üstü noktanın üstünde grafın sınırsız büyüdüğü görülüyor. Ölçeğin yarı logaritmik olduğuna dikkat edilmeli. (Farmer, Kauffman ve Packard'dan alınmıştır; 1986)

rak üstel bir azalma gösteriyor. Şekil 7.8*c* ve 7.8*d*'de ise her uzunluktan polimer çeşidi sayısının uzunluğa göre logaritmik dağılımı görülüyor. Görüldüğü gibi, inen kuyruk neredeyse doğrusal; bu da Şekil 7.8*a* ve 7.8*b*'deki doğrusal dağılımlarda neredeyse üstel bir kuyruk olarak karşımıza çıkıyor.

Organik moleküllerin tek tepe noktalı dağılımları biyolojide çok yaygın olabilir. Asıl mesele, altta yatan katalize edilmemiş reaksiyon grafının izotropik olmayan merkezcil özelliğinin, hayli ayırt edici nitelikte tek tepe noktalı bir dağılıma yol açması. Bu dağılımın dizi uzaylarında katalitik kapasitelerin dağılımına ilişkin ayrıntılı varsayımlara duyarsız kaldığını neredeyse kesin olarak biliyoruz. Bir sonraki bölümde, yaşamın kökeninde organik moleküller



Şekil **7.8** *Polimer çeşitlerinin boya göre dağılımı. (a) ve (b) Grafi güncelleme işleminde bir yineleme turunun sonuçları. (c) Bu eğri (b) ile aynı ama yarı logaritmik dağılımda üstel bir kuyruk görülüyor. (d) Besin kümesindeki monomer ve dimerlerin oluşumunda yalnızca iki aminoasit kullanılan bir sistemde uzunluk dağılımını gösteren bu şekilde, besin kümesinde devamlılığını sürdüren maksimum polimer uzunluğunun az sayıda katına denk düşen bir döngüsel ya da artan bolluk gözlemleniyor. (Farmer, Kauffman ve Packard'dan alınmıştır; 1986)*

uzayında gerçekleşen bir faz geçişiyle kristalleşen bağlantılı bir metabolizma bulunduğunu ileri süreceğim. Benzer düşünceler, *bir metabolizmada organik molekül çeşidi sayısının molekül başına düşen atom sayısına bağlı bir dağılım göstermesi* açısından da geçerli. Dolayısıyla, organik molekül çeşidi sayısıyla molekül başına düşen karbon atomu sayısı arasında ilişki kuran eğrilerin Şekil 7.8'dekilere çok benzeyen eğriler olması hayli ilginç (Morowitz 1968). Nitekim, Şekil 7.8'deki türden bir dağılımın evrilebilecek herhangi bir bağlı metabolizmanın ayırt edici tarih dışı evrensel niteliği olabileceğini ileri süreceğim.

Kritik altı davranıştan kritik üstü davranış yönünde bir faz geçişine denk düşen parametre değerleri reaksiyon sayısının mevcut polimer sayısına oranı-

na bağlı. Bu durumda, farklı reaksiyon sınıfları ele alınırsa faz geçişinin konumunda kayma olacaktır. Denklem 7.7'de yalnızca bölünme ve bağlanma reaksiyonlarıyla kısıtlanma durumu yansıtılıyor. Bu durumda devamlılığı sürdürülen besin türlerinin kritik sayısının kataliz olasılığının kare köküyle ters orantılı olduğunu görüyoruz. Hesaba değiş tokuş reaksiyonları da dahil edilirse, reaksiyonların polimerlere oranı çok daha hızlı artıyor; bu da daha da *küçük* bir besin kümesinin kritik eşiğin üstüne çıkacağına işaret ediyor. Elimizde henüz analitik sonuçlar yok. Denklem 7.7'de ifadesini bulan kritik değerlerin kataliz olasılığının polimer uzunluğundan bağımsız olduğu varsayımını yansıttığı açık. Bununla birlikte, aşağıda açıklayacağım gibi genel sonuçların bu varsayım karşısında çok dayanıklı olduğu görülüyor.

Termodinamik Meseleler

Graf büyümesinde kritik altı davranıştan kritik üstü davranışa geçerken bir faz geçişi gerçekleştiğini ve bu geçişin otokatalitik polimer kümelerinde katalitik kapanmayla bağıntılı olduğunu gördük. Şimdi de, gerçek polimer sistemlerinin termodinamik ve kinetik özellikleri dikkate alındığında, fiziksel açıdan gerçekleşmesi mümkün olan otokatalitik kümelerin oluşup oluşmayacağını incelemeye sıra geldi. Temelde, uygun –gerçekçi gibi görünen– koşullarda bu soruya "evet" yanıtı veriyoruz. Önce peptid sistemleri üzerinde duracağım; buna paralel değerlendirmeler RNA sistemleri açısından da geçerli. Aslında, yakın gelecekte yapılacak deneylerde ortaklaşa kendini yeniden üretmeyi başarmak açısından bu ikincilerin daha güçlü adaylar olduğu kanısındayım. Bu durumda kısa süre içinde kendiliğinden ortaklaşa üreyen gerçek polimer kümeleri oluşturmak mümkün olabilir.

A ve B monomerlerinin birbirine bağlanmasıyla C dimer artı su oluşmasını temsil eden ileriye doğru ve geriye doğru reaksiyonları şu formülle ifade edebiliriz:

$$A + B \rightarrow C + H_2O;\ C + H_2O \rightarrow A + B$$

Su konsantrasyonunun 55 *M* dolaylarında olduğu sulu bir ortamda peptid bağının enerjisi 2 ile 3 kcal/mol'dür. Dolayısıyla, peptid bağında hidroliz kendiliğinden gerçekleşiyor, buna karşılık polimerizasyon termodinamik açıdan desteklenmiyor. Birbiriyle çelişen bu eğilimlerin oranı, $e^{-\Delta G/RT}$ şeklindeki Boltzmann formülüyle hesaplanıyor. Formülde ΔG reaksiyonlardan ürünlere serbest enerji değişikliğini ifade eden bir ölçüt. Peptid bağlarında $\Delta G = 3$ kcal/mol olduğunda, formül bize dimer/monomer oranının $e^{-5} = 0{,}007$ olduğunu veriyor. Peptid bağlarında $\Delta G = 2$ kcal/mol olduğunda ise bu oran $e^{-3.33} = 0{,}036$ (Fox 1988).

Peptid bağının enerjisini hangi aminoasitlerin birbirine bağlandığı belir-

liyor. "Tipik" bir peptid bağı için yararlı bir genel tahmin değeri öneren Dixon ve Webb (1960), bölünmeyle küçük peptidlerin oluşmasını destekleme doğrultusundaki ayrışma sabitinin 10 değerinde olduğunu bildiriyorlar; bu durumda denge halindeki kapalı bir termodinamik sistemde dimer konsantrasyonunun her bir monomer konsantrasyonuna oranı yaklaşık olarak 10^{-1} ile 1 arasında oluyor. Aynı şekilde, trimerlerin monomerlere oranı da 10^{-2} ile 1 arasında. Bu mantık tek iplikli RNA moleküllerinin bağlanma ve bölünme reaksiyonlarına da uygulanabiliyor. Bir fosfodiester bağının enerjisi 5 kcal/mol dolaylarında (Fox 1988). Buna denk düşen dimer/monomer oranı ise $e^{-8.33}$ = 0,0002. Bu durumda, yukarıda belirtildiği gibi, sulu ortamda peptid bağı oluşmasının fosfodiester bağı oluşmasından belirgin ölçüde daha kolay olduğu görülüyor.

Yukarıda belirtildiği gibi, denge dağılımının üstel nitelikte olması, denge halinde büyük polimer konsantrasyonunun uzunlukla üstel azalma göstereceğini düşündürüyor. Enerjisi 3 kcal/mol olan N sayıda bağlantı için bu oran e^{-5N} olur. Bu durumda, konsantrasyonu (M) 1 olan N = 20 monomer bulunduğunu varsaydığımızda, N uzunlukta özgül bir polimerin konsantrasyonunun yaklaşık e^{-100} = 3,7 x 10^{-44} M olması beklenecektir. Fox'un (1988) belirttiği gibi, organizmaların bu temel güçlüğün üstesinden gelmek için karmaşık stratejilere başvurması gerekiyor.

Otokatalitik davranış, sistemin termodinamik açıdan monomer ve küçük polimer akışına açık olmasını gerektiriyor. Otokatalitik davranışın fiziksel açıdan mümkün olabilmesi için, belli bir konsantrasyonda ve makul ölçüde küçük bir hacimde bir polimer topluluğu oluşmasının mümkün olması ve bu durumun dışarıdan madde ve enerji girişiyle sürdürülmesi gerekiyor. Oluşan bu polimerlerin konsantrasyonları eksojen besin kümesinden otokatalitik kümenin bütün üyelerine metabolik akışın sürmesine yetecek ölçüde yüksek olmalı, otokatalitik küme üyelerinin konsantrasyonları da belli konsantrasyonlarda kalacak şekilde varlığını sürdürmelidir. Dinamik sistemler bakış açısıyla ele aldığımızda, böyle bir otokatalitik kümenin varlığı için inandırıcı bir koşul kalıcı halden periyodik yörüngeye ya da kaotik çekiciye kadar, bir tür dinamik çekicinin varlığı olabilir.

Şimdi de yalnızca monomer ve küçük polimer akışıyla işleyen en basit açık sistemi ele alacağız. Büyük polimerlerin oluşması için, termodinamik dengenin bunların sentezini desteklemesi gerekir. günümüzdeki organizmalarda bu süreçte enerji açığa çıkaran (eksergonik) ve enerji gerektiren (endergonik) reaksiyonlar gerçekleşiyor birlikte hareket ediyor. En basit sistem olan ilkinde dengede peptid sentezini destekleyen bir kaymaya yol açan mekanizma olarak yalnızca dehidratasyon üzerinde duracağız. Bildireceğim simülasyonlarda sistemdeki dehidratasyonu peptid bağları sentezini destekleyecek yönde "ayarladık", monomerler ve küçük polimerler ekleyerek sistemin sabit bir hızda çalışmasını sağladık ve yalnızca katalize edilmiş reaksiyonların gerçekleşeceğini varsaydık. Model oluşturulurken benimsenen varsayımlarla uyumlu olan bu

son varsayım katalize edilmiş reaksiyonların kendiliğinden reaksiyonlardan çok daha hızlı gerçeklemesi anlamına geliyor. Suda peptid bağlarının kendiliğinden hidroliz hızı yaklaşık ayda bir olduğu için (Fox 1988), katalize bağlı reaksiyonların 1000 kat daha hızlı gerçekleştiği koşullarda reaksiyon devir hızı saatte bir olacaktır.

Somut bir açık termodinamik sistem modeli olarak kemostatı ele alabiliriz. Kemostada dışarıdan sabit bir hızda monomerler ve küçük polimerler eklenir. Kemostadın hacmi materyal fazlasının taşması yoluyla sabit tutulur; bu taşma sırasında monomerler ve bütün polimerler konsantrasyonlarıyla orantılı ölçüde elenir. Bu taşma aynı zamanda örtük bir rekabete de denk düşer, çünkü oluşma hızı sistemde geçirdiği süreden daha yavaş olan polimerler taşmayla seyrelmektedir. Bu durumda, basit bir hesapla anlaşılacağı gibi, besinlerin sisteme sabit bir hızda eklenmesine karşın besin moleküllerinin ve daha karmaşık polimerlerin kaybı konsantrasyonla orantılı olduğu için, kemostata toplam serbest ya da polimerlere bağlı monomer sayısının zaman içinde değişmediği bir kalıcı hal egemen olacaktır. Ancak bu besin girişine açık bir sistem olduğu için, monomerlerin farklı polimerlerdeki dağılımı kapalı bir termodinamik sistemdeki dengeli dağılımla sınırlanmayacak ve kemostattaki peptidler arasında gerçekleşen katalitik aktivite çeşitlerini yansıtacaktır. Bu katalitik aktiviteler materyal akışının seyrini belli öncelikler doğrultusunda yönlendirecektir. Bir kere daha, altta yatan kataliz geçirmiş sanal reaksiyon grafı ister kritik altı/sonlu olsun ister kritik üstü/sonsuz olsun, monomer artı polimer kütlesinin sonlu olduğu, bu nedenle de sistemdeki polimer çeşitlerinin sonlu bir sayıda olduğu gözden kaçırılmamalı. Bir kere daha dile getirirsek, bir otokatalitik küme oluşursa, bu küme sonlu bir varlık olmaya devam edecek, ama kataliz geçirmiş *sonsuz* bir sanal reaksiyon grafında "yaşamaya" devam edebilecektir.

Genişleyebilen Hal Uzayında Otokatalitik Küme Dinamikleri

Termodinamik sorunlar (D) kontrol altına alındığında otokatalitik polimer sistemlerinin fiziksel olarak gerçekleşmesinin beklenebileceğini göstermek için, Farmer, N. Packard ve ben bir bilgisayar programını uygulamaya koyduk (Farmer, Kauffman ve Packard 1986). Devamlılığını sürdüren bir besin kümesi, bir kemostat, besinler için bir girdi hızı, bir taşma hızı, bir kataliz olasılığı ve sistemdeki monomer çeşidi sayısını tanımladık. Ek olarak şu özellikler de gerekliydi:

1. Belli bir türün kemostata var olduğunu belirtebilmek için minimal konsantrasyonunu belirtmemiz gerekiyordu. Örneğin 10^{-9} *M*'lük bir çözelti bakteri hacminde bir moleküle denk düşerken, 10^{-23} *M* yaklaşık litre başına bir moleküle denk düşer. Dolayısıyla, belli bir minimal konsantrasyonu seçmek kemostat hacmini ölçeklendirmek anlamına gelecektir. Bu minimal konsantrasyonun sıfıra indiği sınırda sistem sanal grafa yaklaşacaktır.

2. Her bir reaktanın ve ürün türünün ve çeşitli bağlı ara biçimlerin konsantrasyonlarını izlemek gerekiyordu. Bütün ara biçimleri izlemek zorunda kalmamak için kesinlikten taviz vermeksizin uygulayabileceğimiz teknik yöntemlere başvurduk.
3. Bu model sınıfının yeni bir özelliğiyle baş etmek zorunda kaldık: Sistemdeki değişkenler ve bunları bir araya getiren dinamik denklemler açık ve evrilen öğeler. Bu yeni bir durum. Konvansiyonel çalışılmalarda, dinamik sistemdeki değişkenler ve her bir değişkenin geçirdiği değişimi diğer değişkenlere bağlayan dinamik yasalar başlangıçta sabitlenir, böylece sistemin işlediği sabit bir *hal uzayı* tanımlanmış olur. Beşinci bölümden hatırlayacağınız gibi, hal uzayında koordinatlar sistemdeki farklı değişkenler tarafından oluşturuyor. Değişkenlerin mevcut durumu bu hal uzayındaki bir nokta ile temsil ediliyor. Sistemin zaman içinde yol aldığı dinamik yörünge hal uzayındaki bir yörüngeyle gösteriliyor. Beşinci bölümde anlatıldığı gibi, genellikle böyle bir sistem ya kalıcı hal türünden bir çekiciye yerleşiyor (bu durumda temsili nokta hareket etmiyor) ya da uzun süreli bir salınıma giriyor ve temsili noktanın hal uzayındaki kapalı bir yörüngede ya da daha karmaşık bir çekicinin etrafında döndüğünü, bu durumda da noktanın bir simidin ya da garip çekici adı verilen daha karmaşık bir şekilde katlanmış bir nesnenin yüzeyine yerleştiğini görüyoruz.

Oysa mevcut durumda sistemin değişkenlerini oluşturan polimer kümesi önceden belli *değil*. Bunun yerine bir algoritmaya başvuruyoruz ve sistemin zaman içindeki ilerleyişinde her an reaksiyonların var olan monomer ve polimerlerle katalize edilen yeni polimer türleri oluşturup oluşturmadığını bu algoritma belirliyor ve varsa bu yeni polimerlerin konsantrasyonunun önceden tanımladığımız eşiği geçerek sayılara dahil edilip edilmeyeceğine karar veriyor. Var olduğu kabul edilen yeni polimerler sisteme ekleniyor. Bu yeni polimerler yeni reaksiyonlara katalist ya da substrat olarak katılabiliyor; bütün monomerlerin ve eski polimerlerin de yeni reaksiyonlara katalist ya da substrat olarak katılması mümkün. Dolayısıyla algoritma rastgele yöntemle, gerçekleşmesi mümkün olan her reaksiyonda her bir polimerin sabit kataliz olasılığını (P) temel alarak, eşik konsantrasyon değerlerinin üzerindeki yeni ve eski türlerin katılımıyla hangi yeni reaksiyonların ve eski reaksiyonların katalize edileceğini belirliyor. Yeni katalize edilen bu reaksiyonlar sistemin katalize edilmiş reaksiyon grafına işleniyor. Bundan sonra belli bir zaman aralığı boyunca, değişikliğe uğramış bu yeni sistemin reaksiyon dinamikleri işliyor. Yeni yeni polimerler konsantrasyon eşiğini geçerek var sayılanlara katılabiliyor. Bu gerçekleşirse, bunlar da sisteme dahil ediliyorlar ve katalize edilmiş yeni reaksiyonlar varsa bunlar da genişleyen grafa işleniyorlar. Bu süreç sistemin bir çekiciye yerleşmesi sonucunda yeni polimer türlerinin eklenme sürecinin durmasına kadar böylece devam ediyor.

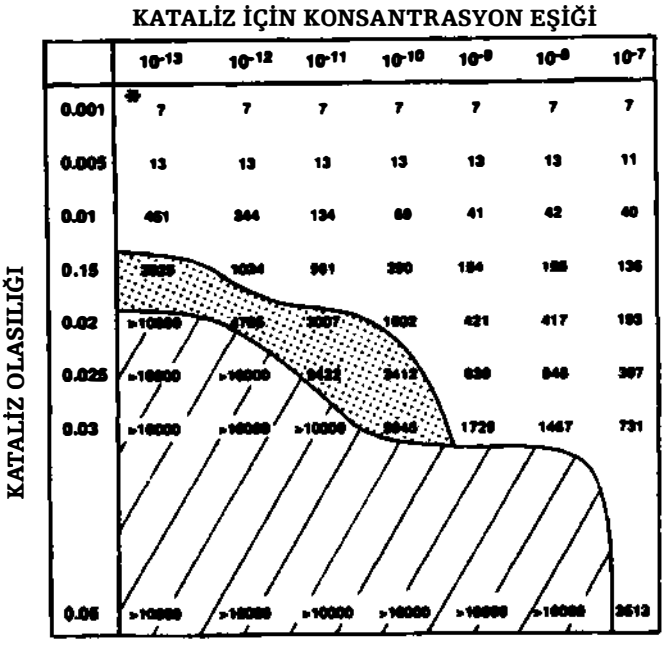
Kısacası, mümkün olan bütün polimerleri kapsayan ve sonsuz olma potansiyeli taşıyan uzaysal değişken kümesinin kendisi de açık ve değişken.

Bu sistemi kullanarak, termodinamik ve kinetik sorunlar kontrol altına alındığında otokatalitik polimer sistemlerinin pekâlâ mümkün olabileceğini doğruladık. Özellikle, altta yatan sanal reaksiyon grafı kritik altı durumdan kritik üstü duruma geçtiğinde sistemin davranışının da değiştiğini, en önemlisi de uzun süre korunan konsantrasyonlarda küçük ve büyük polimerler içeren kararlı otokatalitik kümelerin oluştuğunu gösterdik.

Şekil 7.9'de kataliz olasılığına ve kataliz için konsantrasyon eşiğine bağlı olarak kalıcı haldeki kemostatta oluşan toplam polimer türü sayısı görülüyor (Farmer, Kauffman ve Packard 1986). Parametre değerleri belli olduğunda –iki aminoasit türüyle monomerleri ve küçük polimerleri kapsayan bir besin kümesinin oluşması–sanal grafta sonlu durumdan sonsuz duruma geçişin *P* değerinin yaklaşık 0,015, konsantrasyon eşiğinin de 0 olduğu zaman gerçekleşmesi bekleniyor. Beklendiği gibi, düşük eşik değerlerde *P* bu kritik değeri aşarken ve graf sonsuzlaşırken gerçekte oluşan polimer türü sayısında hızlı bir patlama gözlemleniyor. Böylece faz geçişi gerçekleşip sanal graf sonsuzlaştığında, polimer kümesi bu sonsuz grafta yayılabildiği için eşik konsantrasyonun üzerindeki kümede çeşitlilik artıyor. Başka türlü ifade edersek, sabit toplam monomer ve polimer kütlesi kritik üstü sonsuz katalize edilmiş reaksiyon grafı üzerinde yayılarak polimer türlerine daha da çeşitlenme fırsatı sunuyor.

Şekil 7.9'da bunun yanında konsantrasyon eşiği yükseldikçe, terminal kalıcı haldeki kemostatta mevcut polimer sayısının azaldığı da gözlemleniyor. Bu beklenen bir durum. Açıkça görülebileceği gibi, devamlılığını sürdüren besin kümesi konsantrasyonlarının üzerinde bir eşik seçilse, hiçbir polimer herhangi bir reaksiyonu katalize edemez ve sistem besin kümesiyle sınırlı kalırdı.

Fiziksel olarak var olan bir sistemde hem dehidratasyon hem de besin girdisindeki bir artış otokatalitik olmayan bir sistemin otokatalitik olmasına yol açıyor. Yapısı gereği bu polimer sisteminin yüksek enerjili metabolit yıkımını peptid bağları sentezine bağlayan herhangi bir metabolizması yok. Dolayısıyla, dengenin büyük polimer sentezini destekleme doğrultusunda kaymasını sağlamanın yegâne yolu, sistemde dehidratasyona yol açmak ve bütün türlerin konsantrasyonlarını artırmak. Bu durumda, plastein reaksiyonunda ve Dixon ve Webb'in önerisinde gördüğümüz gibi, kütlenin büyük bir bölümü monomer ve küçük polimerlerden oluşmak yerine yüksek molekül ağırlıklı türler içinde bağlanmaya doğru kayacaktır. Bir polimerin var sayılabilmesi ve yeni bir substrat ya da katalist olma şansını elde edebilmesi için, konsantrasyonunun minimal bir değerin üzerinde olması gerektiğinden, kemostadın hidratasyon durumunda kaymayla oluşan polimer çeşit ve büyüklüklerinde de bir kayma olması beklenecektir. Bu durumda dehidratasyon parametresini ayarlamanın nitel etkisinin ne olacağı açık. Su konsantrasyonu yüksekse ortamda değerlendirilebilir düzeylerde yalnızca küçük polimerler bulunacaktır;



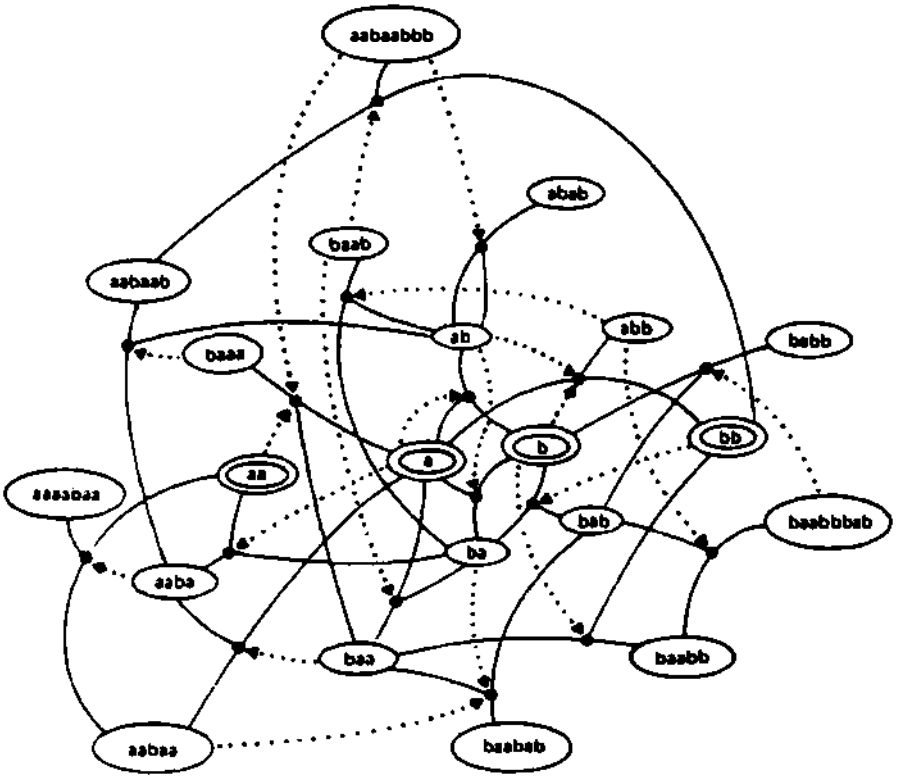
*Otokatalitik kümedeki toplam polipeptid sayısı

Şekil 7.9 Otokatalitik bir kümede kataliz olasılığına (P) ve logoritmik ölçümle konsantrasyon eşiğine (log_T) göre asimptotik polimer sayısı grafiği. Bütün simülasyonlarda monomer ve dimerleri içeren bir besin kümesi oluşturmak üzere farklı biçimlerde birleştirilen iki aminoasit kullanıldı.

büyük polimerler oluşsa bile, konsantrasyonları tanımlanabilir bir hacimde var olduklarını söylemeye olanak vermeyecek ölçüde düşük olacaktır. Dolayısıyla, katalize edilmiş sanal reaksiyon grafı kritik üstü olsa bile, termodinamik açıdan erişilmesi mümkün olan polimer sistemindeki bileşen miktarı katalitik kapanmaya yeterli düzeye ulaşamayabilir; bu durumda otokatalitik küme olmayacaktır. Dehidratasyon arttıkça, besin kümesindekilerden daha uzun polimerlerden konsantrasyon eşiğini aşanların sayısı giderek artacaktır. Sonunda katalitik kapanmaya olanak verecek sayıya ulaşılacak ve otokatalitik bir küme oluşabilecektir.

Benzer nedenlerle, düşük düzeydeki besin tedarik hızı giderek artıp kemostattan *sabit* seyreltide bir taşma hızı oluştukça kalıcı haldeki toplam monomer ve küçük polimer sayısı hızlanacaktır. Dolayısıyla da, eşiğin üzerindeki görece uzun polimer kümesinde erişilebilen çeşitlilik artacaktır. Çeşitlilik arttıkça ve kritik üstü graf üzerinde yayıldıkça, sonunda katalitik kapanma gerçekleşecek ve otokatalitik bir polimer sistemi oluşacaktır.

Bu çalışmalardan çıkarılacak en önemli sonuç, bu modelin uzun süre varlığını sürdüren otokatalitik polimer sistemlerinin ortaya çıkmasını sağlaması. Şekil 7.10'da bunun örneklerinden biri görülüyor. Bu grafik sunumu kolay olan küçük çapta bir sistem. Termodinamik koşullardaki, besin kümesi büyüklüğündeki ve kataliz olasılığındaki çeşitlenmeler, yüzlerce ya da binlerce polimerin bulunduğu daha büyük sistemlere yol açacaktır.



Şekil 7.10 Tipik bir küçük çapta otokatalitik küme örneği. Reaksiyonlar bölünmelerde oluşan ürünlerin kendileriyle ilgili daha büyük olan bağlı polimer arasında bağ kuran noktalarla temsil ediliyor. Noktalı çizgiler katalize işaret ediyor ve katalisttten katalize edilen reaksiyona uzanıyor. A ve B monomerleri ve dimerleri devamlılığını sürdüren besin kümesini oluşturuyor (çift elipsler).

Meslektaşlarım Bagley, Farmer ve Fontana (1992) ve Bagley (1991) tarafından gerçekleştirilen daha yeni çalışmalarda otokatalitik sistemin farklı noktalarını etkileyen polimerlerin katalitik verimliliği ayarlanarak, molekül boyutları monomerlerden dimerlere ve 15 ile 30 rezidülü dizilere kadar büyüklük aralığına ulaştıkça neredeyse tekdüze polimer konsantrasyonu dağılımlarına ulaşmanın mümkün olabileceği gösterildi. Bu da, kendimizi eksergonik reaksiyonlarla endergonik reaksiyonlar arasında bağlantı kurulmamış otokatalitik sistemlerle sınırlasak bile, tek başına dehidratasyonla yüksek konsantrasyonda bazı büyük polimerler içeren, dinamik açıdan kararlı otokatalitik sistemler oluşmasının mümkün olduğu anlamına geliyor. Dehidratasyonun ötesinde, yüksek enerjili pirofosfatın özgül olmayan fosforilasyon ve defosforilasyon döngülerine bağlanması da reaksiyonların sentezine olanak verebilecek bir başka potansiyel basit mekanizma olarak karşımıza çıkıyor (Fox 1988).

Diziye Özgü Otokatalitik RNA Ligaz Kümelerinin Belirişi

Şimdi de sonuçlarımızı yeterince karmaşık tek iplikli RNA karışımlarının kendi aralarındaki kalıba özgü bağlanma ve bölünme reaksiyonlarına aracılık ederek, kendiliğinden üreyen bir topluluk oluşturmalarının pekâlâ mümkün olduğunu göstermek istiyorum. Bu varsayım doğruysa, yakın gelecekte doğrudan katalitik polimerler arasında ortaklaşa otokatalizi göstermek mümkün olabilir.

Bu bölümün ilk kısmında polimeraz bulunmayan bir ortamda gelişigüzel RNA moleküllerinin gelişigüzel bir kalıbı kopyalayarak çoğalmasının çok zor olduğunu gösteren kanıtları tartıştım. Buna karşılık bazı RNA dizilerinin, diğer tek iplikli RNA dizilerini bölen ya da bağlayan ribozim işlevi görebileceğine ilişkin kanıtlardan söz ettim. Bu türden bir katalitik eylem diziye özgüdür ve ribozim üzerindeki aktif noktada yer alan belli baz çiftlerine ve RNA substratlarının bağlanmasında kalıp tanıma özelliğine bağlıdır. Bunlara ek olarak, otokatalizle iki dinükleotidden özgül bir tetramerin, iki trinükleotidden de özgül bir heksamerin replikasyonuna ilişkin örnekleri gördük. Bunların hepsinde daha büyük olan molekül baz eşleşmesi yoluyla özgül bir ligaz işlevi görerek, daha küçük moleküllerin kendi kopyasına bağlanma sürecini yönlendiriyor. Bu sonuçlar daha şimdiden özgül bir ligaz aracılığıyla otokatalitik kümelerin oluşabileceğini gösteriyor.

Buna ek olarak, dördüncü bölümde üç doğrultuda heyecan verici kanıtlarla karşılaşmıştık ve bunların hepsi tek iplikli yeni RNA dizilerinde yeni katalitik niteliklerin gözlemlenebileceğine işaret ediyordu. Hatırlarsanız Joyce (1989) substrat olarak RNA değil, bir DNA'yı kapsayan bir reaksiyonu katalize edebilen bir ribozimin evrilmesini sağladığını bildiriyordu. Bir polimerazı bağlayabilen yaklaşık 65.000 stokastik RNA dizisini tarayan Tuerk ve Gold (1990) yaban tipi buldular ve yeni bir dizi saptadılar. En önemlisi de, Ellington ve Szostak (1990) yaklaşık 10^{13} stokastik 100 baz çiftli tek iplikli RNA dizisini kapsayan

bir kütüphaneyi afinite sütunlarından geçirdiklerini ve yaklaşık 100 ile 1000 adedinin oldukça yüksek bir afiniteyle özgül organik boyaları bağlayabildiğini bildiriyorlar. Bir boyayı bağlama kapasitesiyle bir reaksiyonun geçici haline bağlanıp onu katalize etme kapasitesi arasında yakın bir ilişki olduğu için, bu sonuçlar gelişigüzel bir reaksiyonu katalize etme olasılığının 10^{-10} olduğunu düşündürüyor. Bir RNA molekülü için kendi kalıp tamamlayıcılarını bağlamanın gelişigüzel bir organik molekülü bağlamaktan çok daha kolay olduğu göz önüne alındığında, bir RNA dizisinin uygun tamamlayıcı baz çiftleriyle sonlanan diğer iki RNA ipliğinin bağlanma ve bölünme reaksiyonlarını katalize etmesi olasılığının 10^{-10}'nun çok üzerinde olabileceği açık.

Şimdi de her bir polimerin gerçekleşmesi mümkün olan her reaksiyonu sabit bir olasılıkla (*P*) katalize edebildiği otokatalitik kümelerin belirişinin altında yatan kavramların, bu substratlar arasındaki bir reaksiyonu katalize etme şansını yakalayabilmek için polimerlerin kendi substratlarının biçimsel kalıp tamamlayıcısı olmasını gerektiren duruma genelleştirmenin mümkün olup olmadığı sorusunu soracağız. Bu soruya açıkça "evet" yanıtı verebiliriz. Tartışmada biçim tamamlayıcılığın RNA ve DNA moleküllerinden tanıdığımız kalıp tamamlayıcılık sayesinde mümkün olduğu kavramını temel alacağım. Konuyu "bir" ve "sıfır" olarak nitelendireceğim iki bazlı model RNA dizileriyle sınırlandıracağım. Bu durumda kalıp tamamlayıcılıkta bağlanılabilecek yegâne bazlar bir ve sıfır oluyor. Bu fikri hemen dört baza genelleştirebiliyoruz. Aslında bu fikir peptidlere de genelleştirilebilir, çünkü bir peptidin diğer bir peptidi ilgilendiren reaksiyonu katalize etme şansı elde edebilmesi için, genel biçimlerinin tamamlayıcı nitelikte olması gerekiyor. Şu an için RNA dizilerini temsil etmek üzere polimer dizgi modellerine başvuracağız.

Gözlemlenen heksamer ve ribozimle katalize edilmiş bağlanma olgularının özgüllüğü normal Watson–Crick baz eşleşmesine dayanıyor. Bu nedenle RNA ya da DNA molekülleri arasında diziye özgü tanıma ve bağlanma yalnızca dört bazlık, daha büyük bir ihtimalle de altı bazlık bir eşleşme gerektirebilir. DNA ve RNA ile yapılan çok sayıda hibridizasyon deneyinde uzunluğu altı ile on baz çifti geçen bağlanmalarda zaman zaman uyumsuzluklar olabildiği gösterilmekteydi. Bu gibi uyumsuzluklar bağlanma afinitesinin düşmesine neden oluyor.

Meslektaşım R. Bagley ve ben bu olguları temel alarak otokatalitik özgül "ribozim" ligaz kümelerinin belirmesini incelemek üzere bir model oluşturduk. Gerçekte, tek iplikli RNA molekülleri katlanarak saplar ve saç tokası ilmekleri gibi ikincil döngüsel yapılar oluşturuyor. Böyle bir RNA molekülü üzerindeki herhangi bir kısa bölgenin fiziksel olarak ileriye dönük bir katalitik ribozim noktası işlevi görme olasılığı molekülün uzunluğuyla bağıntılı. Daha büyük moleküllerin katalitik olabilecek nokta oluşturmada daha başarılı olduğu görülüyor. Örneğin, bu gibi noktalarda serbest nükleotidlerin ya da eşleşmemiş kuyruk bölgelerinin bulunduğu döngüler oluşabiliyor. RNA dizilerinin uzun-

luğu arttıkça, özgül baz oranlarına da bağlı olarak, döngü sayısının beklenen dağılımında, döngülerin büyüklüklerinde ve her bir katlanmış RNA dizisindeki eşleşmemiş kuyruk sayısında kayma gerçekleşiyor. Basitleştirilmiş modelimizde, RNA molekül modelindeki potansiyel katalitik nokta sayısının uzunlukla orantılı olduğunu ve altılı ya da daha uzun RNA moleküllerinde en az bir adet bu türden ileriye dönük katalitik nokta bulunduğunu varsaydık.

Kalıp tamamlayıcı özelliği modellemek için, Bagley ile birlikte bir kalıp eşleşmesi kuralı uyguladık. Herhangi bir ribozim modeli noktasında nükleotid uzunluğunun belli bir dağılıma göre tanımlandığını varsaydık. Bildirdiğim sonuçlarda, her bir noktanın dört ya da altı nükleotid uzunluğunda olduğunu varsaydık. İleriye dönük bir katalitik noktanın eşleşme gücü, dört ya da altı nükleotid arasında söz konusu substratla eşleşecek tamamlayıcı nükleotid sayısına göre belirleniyordu. Böylece eşleşme gücü 0 ile 6 arasında değişebiliyordu. Ribozimin ya da diğer bir enzimin her iki substrat üzerindeki bağlanma noktaları tanıması gerektiği için, modelimizdeki ribozimatik noktaların bağlanacak iki substratın sol ve sağ ucundaki iki ya da üç nükleotidin kalıp tamamlayıcı olması gerektiğini öngördük. Bu kalıp eşleşmesi kuralı bütün potansiyel ribozimatik noktalar ve bütün substrat çiftleri arasındaki her eşleşme olanağına güç ya da afinite kazandırıyor.

Kullandığımız diğer temel parametre de eşleşme gücüne bağlı olarak değerlendirilen kataliz olasılığıydı (*P*). Somutlarsak, mükemmel bir eşleşmede belli bir noktanın belli bir reaksiyona katalist işlevi görme olasılığının maksimum düzeye çıktığını varsaydık. Ayrıca, eşleşme gücü azaldıkça noktanın reaksiyonu katalize etme olasılığının azalarak sıfıra indiğini varsaydık. Modelimizde mükemmel eşleşmede bile noktanın reaksiyonu katalize etmesinin *maksimum bir olasılık* olmaktan öteye gitmediği varsayımıyla, ileriye dönük ribozimlerde ve potansiyel substratlarında kalıp tamamlayıcı özelliğin ötesinde başka birçok özellik bulunacağı gerçeği göz önünde tutuluyordu. Eşleşme gücü azalarak sıfıra inince ya da inmeden önce kataliz olasılığının sıfıra indiği varsayımında da, ribozimik noktanın katalist işlevi görebilmek için biçim tamamlayıcı olması ön koşulu göz önünde tutuluyordu. Modelde sonlu bir yayılım aralığında eşleşme gücünün ve pozitif bir kataliz olasılığının varlığı da, zaman zaman substratları katalitik noktayla uyumsuz olan reaksiyonların bile bu noktalar tarafından katalize edilebildiğine işaret ediyordu.

Katalistlerin reaksiyonlara dağılımının bu iki özelliği reaksiyon uzayında bulutlar oluşmasına yol açıyor. Birincisi, iki substratının her birinin uçlarındaki iki nükleotidle mükemmel eşleşebilmesi için 4 nükleotid uzunluğunda olması gereken bir model ribozim noktası düşünün. Ayrıca, her biri on nükleotid içeren potansiyel bir substrat kümesi düşünün. Özgül bir potansiyel ribozimle iki özgül terminal nükleotid eşleşecektir. Ama geriye kalan sekiz nükleotid serbest olacaktır. Bu durumda, ortamda potansiyel ribozim noktasının biçim tamamlayıcısı olarak $2^8 = 256$ "sol" substrat ve eşit sayıda "sağ" substrat bu-

lunacaktır. Bu da bazı sol ve sağ substrat çiftlerinin bir reaksiyonda bir araya gelebileceğine, böylece bu potansiyel ribozim noktalarının $2^8 \times 2^8 = 2^{16}$ ya da yaklaşık 64.000 potansiyel reaksiyonu katalize edebileceğine işaret ediyor. İşte bu 64.000 reaksiyon, reaksiyon uzayında bir bulut oluşturacaktır. Elbette bu reaksiyonlar birbirlerine çok benzeyecektir, çünkü terminal dinükleotid çiftleri hepsinde birbirinin aynıdır. Bu da aynen özgül dört bazlı dizileri tanıyan restriksiyon endonükleazlarına benziyor.

Reaksiyon uzayındaki bulut üzerinde etkili olan ikinci özellik ise uyumsuzluklara izin vermesi. Bu gibi uyumsuzluklar bulutu daha da seyreltiyor.

Basit bazı varsayımların temel alındığı bu sistemde kolayca otokatalitik kümelerin oluşabileceği açık. Bu durumda, mükemmel bir eşleşmeyi mümkün kılan kataliz olasılığı 1,0 olarak ayarlanırsa, modeldeki bütünüyle katalitik nokta olan (Şekil 7.1 ve 7.2'de gösterilenler türünden) çok sayıda RNA dizisi kendi sol ve sağ taraflarına denk düşen iki substratı birbirine bağlayarak kopyalarını oluşturacaktır. Bu tür bir bağlanma yukarıda gözlemlendiği bildirilen tetramerik ve heksamerik dizilerin otokatalizine denk düşüyor. Ayrıca, kataliz olasılığının eşleşme gücünden bağımsız olması durumunda, bu modelin daha önce incelenen, her bir polimerin herhangi bir reaksiyonu katalize etme olasılığının sabit olduğu temel modele dönüşeceği açık.

Burada önemli olan, modelin inandırıcı bir varsayımı temel alarak, ribozim ligaz kümeleri elde etmek için eşleşme gücüne bağlı kataliz olasılığının 1,0'in çok altında olması gerektiğini öngörmesi. Somutlarsak, Bagley ve ben dört ve altı nükleotidli ribozim noktaları modelledik ve ribozim noktalarıyla bağladığı iki substrat üzerindeki terminal nükleotidler arasında ya mükemmel uyum ya da tek bir uyumsuzluk olmasını öngördük. Boyları 6, 8 ya da 10 birim uzunluğunda olabilecek bütün polimerleri kapsayan ve devamlılığını sürdüren bir besin kümesini temel aldık. Her biri için, katalize edilmiş sanal reaksiyon grafı kritik üstü büyüme gösterecek şekilde, yaklaşık bir minimum kataliz olasılığı hesapladık. Dolayısıyla, modelimiz kesin olarak sonsuz bir reaksiyon grafını destekliyordu. Biçim eşleşmesinden bağımsız basit bir kataliz olasılığı yerine kalıp eşleşmesi yöntemi benimsendiği halde, modelin iki versiyonu da, fizikçilerin belli temel varsayımları, dolayısıyla da bir dizi sonucu paylaşan modelleri kapsayan model ailelerini tanımlamak için kullandıkları bir terimle, aynı evrensellik sınıfına aitti. İki versiyonun birbirine çok benzemesi, ilkesel açıdan otokatalitik özgül ribozim ligaz kümelerinin mümkün olduğunu düşündürüyor.

İleriye dönük bir katalitik noktanın önce kendi substratlarıyla eşleştiği göz önünde tutulduğunda, kritik üstü graf büyümesinde minimum kataliz olasılığı çok düşük olabilir. Bu olasılığı 10 birim uzunluğundaki substratlar üzerinde etki yapan potansiyel bir tetramerik nokta tarafından katalize edilebilecek reaksiyon bulutunda, belki biraz aşırı yüksek bir tahminle kabaca hesapladık. Yaklaşık 64.000 olan potansiyel reaksiyon sayısı, noktanın ucuyla eşleşen substrat sayısının karesi olarak artıyor. 10 birim uzunlukta sol ya da sağ uç

sayısı $2^8 = 256$ olduğu için, bu değerleri çarparak söz konusu noktanın katalize edebildiği reaksiyon sayısının $2^{16} = 64.000$ olduğunu hesaplıyoruz. Kataliz olasılığının 1/64.000 olduğunu varsayalım. Bu da ortalama olarak her bir potansiyel noktanın mümkün olan 10 birim uzunluğundaki bütün substratları kapsayan bir kümede en az bir reaksiyonu katalize edeceği anlamına gelir. Bu durumda, çok sayıda yeni polimer oluşabilecek ve daha da fazla reaksiyon için potansiyel katalist işlevi görebilecektir. Turlar tekrarlandıkça graf büyüyecek ve katalize edilmiş reaksiyon grafı kritik üstü düzeye çıkacaktır.

Bir noktayla eşleşen substrat sayısının karesinin temel alınması kritik üstü graf büyümesini destekleyecek minimum kataliz olasılığının da fazla tahmin edilmesine yol açıyor, çünkü bütün potansiyel noktaların en az bir reaksiyonu katalize etmesi gerektiği koşulu fazla kuvvetli. Gereken yalnızca işlem öncesinde bazı yeni reaksiyonların var olması ve her turda bazı yeni polimerlerin saptanması. Nitekim, tek bir uyumsuzluğa izin verilen tetramerik noktalarla ilgili sayısal simülasyonlar, mümkün olan 10 birim uzunluğundaki bütün polimerleri kapsayan bir besin kümesiyle çalıştırıldığında, kritik üstü graf büyümesi için 5×10^{-6} kataliz olasılığının yeterli olduğu görülüyor.

Biraz durup bu sonucu inceleyelim. Bu bize şunu gösteriyor: Bir kapta mümkün olan 10 nükleotid uzunluğundaki 1024 RNA molekülünün hepsi bir araya getirilirse, potansiyel ribozimatik noktalar dört birim uzunluğundaysa, on birimlik her bir polimerin böyle en az bir noktası varsa, substrat çiftlerindeki terminal dinükleotidlerin her biri ribozimatik noktada en az bir nükleotidle eşleşiyorsa, bütün bu koşullar altında reaksiyonu katalize etme olasılığı yalnızca milyonda 2 olsa bile sistemde kritik üstü graf büyümesi gözlemlenecektir. Termodinamik koşullar da karşılanıyorsa, bu sistem gerçekten otokatalitik olacaktır. Bu da bilgisayardaki kapta kendiliğinden örgütlenmiş, ortaklaşa kendi başlarına üreyen özgül bir ribozim ligazlar sistemi var demektir.

Modelde birbirine komşu bir nükleotid çifti (1 ve 0) var olabilecek dört gerçek nükleotidden biri olarak düşünülebileceği için, bu sonuçları derhal dört nükleotide genelleştirilebiliyoruz. Bu simülasyonlar Los Alamos'taki Cray sistemini biraz zorluyor; kritik üstü graf büyümesi için minimum kataliz olasılığının izini sürmek kolay değil. Katalizin eşleşme sağlama olasılığı milyonda bir dolaylarındayken, dört nükleotidi temel aldığımız dört bazlı ribozim noktalarında, ribozim noktalarının yarısıyla eşleşen substrat sayısının karesini alarak elde ettiğimiz fazla tahminimiz, mümkün olan $4^7 \approx 16.000$ heptamerin hepsini kapsayan kümenin otokatalitik olduğu anlamına geliyor. Kataliz olasılığı daha düşük olursa, kritik üstü graf büyümesine ulaşmak için bu düşük olasılığa denk düşen daha geniş bir küçük RNA oligomerleri kümesi gerekeceği açık.

Yukarıda Ellington ve Szostak'ın (1990) kalıp eşleşme avantajı olmasa bile tahmini kataliz olasılığının 10^{-10} olabileceğini düşündüren verilerinden söz etmiştik. Bu durumda örneğin, dizi karmaşıklığı yaklaşık 10^5 ile 10^6 arasında olan ve katlanmaya ve kararlı aktif noktalar oluşmasına olanak veren 20 ile

40 nükleotid uzunluğundaki bir RNA polimer sisteminin ortaklaşa kendiliğinden üremesi pekâlâ mümkün olabilir. Aşağıda artık bu gibi deneyler yapmanın pekâlâ mümkün olduğuna değineceğim. Bu gibi deneylerde 10^{12} hatta daha yüksek dizi çeşidi kullanılabilir.

Şunu belirtmekte yarar var: Burada yalnızca bağlanma ve bölünme reaksiyonları çerçevesinde kritik üstü graf büyümesini ele aldık ve model ribozimlerin daha karmaşık değiş tokuş reaksiyonlarını da katalize edebilme olasılığına henüz değinmedik. Nitekim bu daha karmaşık transesterifikasyon reaksiyonları da bilinen ribozimler tarafından katalize edilmektedir. Yukarıda tartışılan temel modelde olduğu gibi, incelemeye değiş tokuş reaksiyonlarının da dahil edilmesi durumunda reaksiyonların polimerlere oranı hızla artacak, kritik üstü graf büyümesini çok daha kolaylaştıracaktır.

Özetlersek, temel otokatalitik kendiliğinden örgütlenme modelimiz kalıp eşleşmesine genişletildiğinde, özgül ribozim ligaz kümeleriyle ya da özgül peptid ligaz kümeleriyle replikasyonun mümkün olduğunu düşündüren güçlü sonuçlara ulaşılabiliyor.

Modeldeki İdealleştirmelerin Yumuşatılması

Dönüşlü otokatalizle kendiliğinden örgütlenme modelleri oluşturulurken, analiz kolaylığı için bazı idealleştirmelere başvurulmuştu. Ayrıca, bunların bir bölümü bilgisizliğimizi yansıtan idealleştirmelerdi. Dolayısıyla, bu idealleştirmeler yumuşatıldığında vardığımız başlıca sonuçların geçerliliğini koruyup korumadığını incelemenin zamanı geldi. Bu sağlam bir model mi? Artık sağlam olduğunu görüyoruz.

Kataliz olasılığının (*P*) sabit olduğunu kabul eden temel modelimizde tanımanın mükemmel düzeyde olduğu varsayılıyor. Her bir polimer benzer reaksiyonları kapsayan bir bulutu katalize edebilse yine de otokataliz ortaya çıkar mıydı? Sabit olasılık varsayımı bir polimerin aynı katalitik görevi temsil ettikleri için pekâlâ oldukça farklı özelliklerde birden fazla reaksiyonu katalize edebileceğini öngörüyor. Ama *P* değerinin sabit olması hatalı bir şekilde sonsuz bir ayırt etme gücü gerektiriyor ve bir polimer belli bir reaksiyonu katalize edebildiği halde, neredeyse aynı substratla çalışan benzer reaksiyonları kapsayan herhangi bir bulutu katalize edemeyebiliyor. Daha gerçekçi bir yaklaşımla, herhangi bir polimerin benzer reaksiyonlardan oluşan böyle bir bulutu katalize edebildiğini varsayalım. O zaman altta yatan reaksiyon grafındaki reaksiyonların daha büyük bir bölümü katalize edilecek ve katalize edilmiş reaksiyon alt grafı içinde yer alacaktır. Katalize edilmiş kritik bağlantısallık düzeyine ulaşma açısından bakıldığında, bu gibi ilave reaksiyonların da katalize edilmesi gayet yararlıdır. Bu da bulutların dahil edilmesi otokatalitik küme oluşumunu destekleyecek demektir. Öte yandan, böyle dış kaynaklı reaksiyonların çoğu zaman otokatalitik küme için gerekli olmayan yararsız polimerlerin üretildi-

ği yolların indüklenmesine neden olacağı da gayet açık. Ama verimli olmayan böyle yolların varlığını tanımak, otokatalitik kümelerin katalize edilmiş kritik üstü sanal reaksiyon graflarında yaşayabileceklerini görmenin bir başka yolunu oluşturuyor. Böyle herhangi bir sistemde, açık termodinamik sistem kütlesi arttıkça, sistem altta yatan katalize edilmiş bağlantılı sanal reaksiyon grafı üzerinde yayılarak genişleyecektir. Potansiyel enzimatik noktalar için temel model genişletilerek kalıp eşleşmesinin zorunlu kılınması, uyumsuzluklara izin verilmesiyle birlikte ele alındığında, tanımlanmış bir biçim uzayında böyle bulutlara ilişkin bir model elde edebiliriz.

Modelin minimum uzunlukta kalıp eşleşme noktaları öngören RNA versiyonunda değil ama temel versiyonunda monomerlerin bile reaksiyonları katalize edebileceğini öngörmüştüm. Nitekim, çift fonksiyonlu histidin bile katalitik roller oynayabiliyor. Yine de, polimer uzunluğu arttıkça makul bir katalitik nokta inşa etmenin kolaylaşacağı düşüncesi de inandırıcı. Bu hipotezin aşırı bir versiyonunda belli bir uzunluğun altında kalan polimerlerin hiçbirinin katalitik aktivitesi olmayacağı, buna karşılık bu eşiğin üzerindeki bütün polimerlerin herhangi bir reaksiyonu katalize etme olasılığının sabit alacağı ileri sürülebilir. Bu varsayımın vardığımız temel sonuç açısından pek önemi olmadığını kolayca gösterebiliyoruz (Kauffman 1986b). Reaksiyon sayısının mevcut polimer sayısına oranı öylesine hızlı artıyor ki katalist olma potansiyeli taşıyan makul büyüklükte polimer kümeleri de otokatalitik kümeler oluşturuyor. Bununla birlikte önemli iki farklılık görüyoruz. Bu hipotezle görece küçük polimerlerin hiçbiri kataliz açısından aktif değil. Bu da kataliz açısından aktif büyük polimerlere doğru ilerleyen metabolik zincirlerin her zamankinden daha uzun olacakları anlamına geliyor; bunun sonucunda da çok fazla dış kaynaklı reaksiyon katalize edilmişse, kataliz açısından aktif polimer konsantrasyonları çok düşerek uzun süre belli bir eşiğin üzerinde kalamayabilir. Sorunun bu boyutunu ele alan herhangi bir analitik çalışma ya da simülasyon çalışması yapılmadı. Konuyla ilgili bir başka fark da, küçük polimerler hipotez gereğince katalitik açıdan aktif olmadığı için, böyle küçük polimerleri kapsayan kritik karmaşıklıkta bir besin kümesinde kritik üstü patlama gerçekleşemez. Modelin kalıp eşleşmesi versiyonunda, katalitik bir nokta oluşması için minimum bir uzunluk gerektiğini ve nokta sayısının polimer uzunluğuyla orantılı olduğunu varsaydık. Otokatalitik kümeler ortaya çıktığı için, bu varsayım açısından bunun uygun bir model olduğunu anlıyoruz. RNA kalıp modelinde kataliz olasılığı toplam polimer uzunluğuna bağlı ve uzun polimerler üzerinde daha fazla aktif nokta olabileceği için bunların kataliz açısından aktif olma şansı kısa polimerlerden daha fazla.

Kataliz olasılığı sabit tutulan temel model henüz biçim tamamlayıcılık özelliğinin açtığı yollardan yararlanamıyor. Oysa biçim eşleşmesiyle ortaklaşa otokatalizin temel modelden daha kolay gerçekleşmesi mümkün. Biçim eşleşmesine yer olmayan temel modelde katalitik kapasite dağılımı bağımsız bir

kataliz olasılığı olan *P* değerine göre gerçekleştiği için, bu modelin izotropik olduğu ve yanlılıktan etkilenmediği varsayılıyor. Bu nedenle, X peptidinin Y peptidinin bölünmesini katalize etmesine dayanarak, Y'nin de X'in substrat olduğu bir reaksiyonu katalize edilebileceği sonucuna varmak mümkün değil. Oysa X'in Y üzerindeki etkisi belli ölçüde biçim tamamlayıcılığa bağlı; bu da Y'nin de X üzerinde etkili olma olasılığını artırıyor. Bu fikirle biçim uzayı kavramını ele alırken daha önce de karşılaşmıştık. Eğer Y X'e bağlanabiliyorsa, X de Y'ye bağlanabilir. Benzer bir görüş Kenyon ve Steinman (1969) tarafından daha önce de dile getirilmişti. Araştırmacılar aspartik asit, serin ve disiyanamid içeren bir çözeltide *N,N*–dimetilformamid bulunmasının, proteazlardan kimotripsindeki aktif noktanın merkezini oluşturan dipeptid alfa–aspartil–serin verimini artırdığını saptamışlardı. Yazarlar peptid bağının özünde bir amid bağı olduğunu belirtiyorlardı. Bu durumda, ortamda bir amid bulunması durumunda, aminoasitlerle potansiyel substrat arasındaki ilişki sonucunda bir proteazın aktif noktasında bu gibi bağları kesen bölümün veriminde artış olması beklenirdi. Böylece potansiyel substratın hangi proto–enzimlerin kullanılacağı konusunda kalıp rolü oynaması mümkündü. Kenyon ve Steinman'ın isabetli ifadeleriyle, kilit kendini anahtar üzerinde oluşturuyordu. Peptid ya da RNA dizi uzaylarında bu türden bir biçim tamamlayıcılık, katalitik bağlantısallıkta simetri yönünde bir eğilime işaret ediyor. Eğer X'in Y'yi kapsayan bir reaksiyonu katalize ediyor olması Y'nin de X'i kapsayan bir reaksiyonu ya da peptid uzayında X'in yakınlarında olan peptidleri kapsayan bir reaksiyonu katalize etme şansını artırıyorsa, geliştirilmiş modelde katalitik kapalı döngülere ulaşma olasılığının, bağımsız bir sabit *P* olasılığının temel alındığı izotropik modelden daha yüksek olması beklenecektir. Kısacası, biçim tamamlayıcılık soyut bir kurgu değil, bir gerçek olduğuna göre, dönüşlü otokataliz gerçekleştirebilen kümelerin birbirlerine bağlanan polimerler içerme eğilimi göstermesi, bunun sonucunda da karmaşık bir tamamlayıcı biçimler ağı oluşturması beklenecektir. Bu tamamlayıcı biçimler ağının düşündürücü bir olgu olmasının nedenlerinden biri şu: yaşamın kökenine ilişkin önce RNA– ya da–DNA–gelir bakış açılarının baskın üstünlüklerinden biri, tamamlayıcı nitelikteki tek iplikli moleküllerde noktasal tamamlayıcılığın son derece basit bir fikir olması. Eğer DNA ve RNA'yı bırakıp, gözümüzü daha geniş bir alana, peptidler de dahil olmak üzere katalitik açıdan aktif polimerler dünyasına çevirirsek, boyut sayısı daha fazla olan bir biçim uzayında karşımıza adeta genelleşmiş bir biçim tamamlayıcılık çıktığını görebiliriz. Kaldı ki, onuncu bölümde göreceğimiz gibi, biçim tamamlayıcılık birbirini katalize eden polimer topluluklarındaki dizi sembollerinin karmaşıklığına ilişkin entropik ölçütlerde de karşımıza çıkabilir.

Temel modelde katalizin inhibisyonu göz ardı ediliyor. Modele inhibisyonun da dahil edilmesi durumunda karmaşık dinamik çekicileri olan otokatalitik kümelerin oluşumu mümkün olabilir. O zaman farklı çekiciler aynı polimer

dünyasında yaşayan farklı proto–organizmalar olacaktır. Ayrıca, katalizin inhibisyonu istenmeyen metabolik yolları kapatabilecektir.

Bir reaksiyon katalize edildikten sonra bu kataliz inhibe de edilebilir. Nitekim, çok sayıda prokaryot ve ökaryotta proteazları aktive eden ve inhibe eden peptidlerin yaygın olduğu görülüyor (örneğin bkz., Carrell, Pemberton ve Boswell 1987). Modelimizde inhibisyon göz ardı edildiği için, incelediğimiz otokatalitik küme dinamikleri görece basit. Bu noktaya kadar hepsinde sabit sınır durumlar altında *tek bir kalıcı hale* gidiliyor. Modele inhibisyon da dahil edilirse, dinamiklerin uzun süre salınım göstereceği ya da daha karmaşık garip döngülerde sonlanacağı düşünülebilir. İdealleştirilmiş Boole modellerine inhibisyonun da dahil edildiği bu türden sistemlerle ilgili ilk analizlerde başlıca sonuçların değişmeyebileceği görüldü (Kauffman 1971b). Makul boyutlarda otokatalitik kümeler oluşmaya devam ediyor. Modelde, inhibisyon ya da sigmoid katalitik kinetiklerle daha karmaşık dinamiklere izin verilmesi durumunda, farklı dinamik çekicilerin, kalıcı hallerin, limit döngülü salınımların, vb her birinin aynı sanal kataliz grafında kendi kendini yeniden üreterek yaşayan ayrı bir proto–organizma olarak düşünülebileceğini fark ederek şaşırıyoruz.

Katalize inhibisyonun dahil edilmesinin bir başka nedeni daha var. Bu inhibisyonlar otokatalitik kümenin özgül bazı reaksiyonları inhibe eden polimerleri de kapsamaya başlamasına olanak veriyor; böylece küme gereksiz polimerlere giden yolları kapatmaya başlayabiliyor.

Otokatalitik kümelerdeki kararlılık özelliğini de incelemek gerekiyor. Katalizin inhibisyonu karmaşık çekicilere kapı açabileceği için, bu gibi çekicilerin boyutları ve kararlılıkla ilgili özellikleri önem kazanıyor ve bunların söz konusu sistemlerin homeostatik nitelikleri, uyumluluk sahalarının engebelilik düzeyi ve evrilme kapasiteleri üzerindeki etkilerinin göz önünde bulundurulması gerekiyor. Beşinci bölümde tartışıldığı gibi bağlantısallık düzeyi düşük olan sistemlerde kararlı küçük çekiciler yönünde güçlü bir eğilim var; bu konuyu 12'inci bölümde daha ayrıntılı inceleyeceğiz. Bu bölümün sonraki kısımlarında, otokatalitik sistemlerin özgüllüğünü ve bu sistemlerin verimliliği düşük katalitik polimerlerden başlayıp yüksek moleküler özgüllükte ve yüksek katalitik verimlilikte sistemlere doğru evrildiğini destekleyen gerekçeler sunacağım. Yüksek bir özgüllük düşük bağlantısallığa denk düştüğü için, bir polimerin sentez hızının doğrudan az sayıda başka polimerden etkilendiği evrilmiş otokatalitik polimer sistemlerinin küçük kararlı çekicileri olacağını ve homeostazi sergileyeceğini öngörmek de inandırıcı olabilir. Bütün bunlar ortaklaşa kendiliğinden üreme ve homeostazinin polimer kimyasının beliren bir özelliği olabileceğini düşündürüyor.

GENOMU OLMAYAN OTOKATALİTİK KÜMELERİN EVRİMSEL KAPASİTELERİ

Bu bölümde otokatalitik polimer kümelerinin, terimin bildiğimiz anlamında bir genomu olmaksızın evrilme kapasitelerini tartışacağım. Birçoklarının gözünde kalıtsal değişim yapabilen bir genoma sahip olmak Darwinci evrimin ayırt edici özelliği olduğu için, bunun genel olarak önemli bir değerlendirme olmayacağı söylenemez. Ortaklaşa otokataliz yoluyla yaşamın belirişi gösterilebilirse, kalıtsal bilgi teorilerini gözden geçirmek zorunda kalacağız.

İstatistiksel açıdan belirli bir yola uygun bir şekilde birbirlerini dönüştürebilen ve dönüşümleri katalize edebilen ortaklaşa otokatalitik organik molekül kümelerinin kendiliğinden belirişine ilişkin yukarıda sunduğum model yeni bir evrensellik sınıfının ilk üyesini oluşturuyor. Kanımca ana fikir basit, genel nitelikte ve önemli ve yeryüzünde yaşamın bu ilkeleri kullanarak ortaya çıkmış olabileceği için önemli olmakla kalmıyor, aynı zamanda bunlar sağlam sonuçlar ve katalitik aktivitelerin varsayılan dağılımındaki çeşitli değişiklikler karşısında sağlamlığını koruyor. Reaksiyonların polimerlere oranında gözlemlenen kombinatoryal ilişki öylesine güçlü ki bu fikrin birçok ayrıntıya duyarsız olduğunu görüyoruz. Model doğruysa, o zaman evrende yaşama giden yollar sandığımızdan çok daha geniş olabilir; belki de termodinamik olasılık dışılığın kıvrımlı arka sokaklarıyla değil geniş bulvarlarla karşı karşıyayız. Dolayısıyla, bu yeni evrensellik sınıfının doğası gereği karşımıza çıkardığı meseleleri analiz etmekte yarar var. Bu sorular arasında en önemlisi herhangi bir proto–organizmanın, kalıtsal niteliklerin depolandığı gelişigüzel DNA ya da RNA dizilerinin kalıptan kopyalanması olmaksızın üremeye olanak veren bir "metabolizma" temelinde evrilebilme kapasitesi olabilir. Böyle bir evrim mümkün mü? Neler gerçekleşebilir? Ne gibi sınırlar olabilir?

Kısaca şu konuları tartışacağım:

- Kritik üstü otokatalitik kümelerin seçilim sürecindeki beklenmedik şaşırtıcı evrimsel davranışları
- Sonlu otokatalitik kümelerde bir genom olmaksızın kalıtsal varyasyon ve yeni otokatalitik kümelere evrilme kapasitesi
- Seçilimle kritik üstü otokatalitik kümelerden kritik altı otokatalitik kümelere geçiş
- Metabolik evrimde kritik üstünden kritik altına doğru tarihsel bir eğilim olanağı

Kritik üstü otokatalitik kümelerin şaşırtıcı bir özelliği kendilerine sunulan neredeyse her molekül türünü besin kullanabilmeleri. Bu ayrım gözetmeme durumu bu gibi sistemlerin değişen bir besin kümesinin izinden giderek uyarlanımsal evrim geçirdiklerini düşündürüyor. Bu davranış bir paradoks gibi görü-

nüyor, ama dördüncü bölümden hatırlayacağımız katalitik görev uzayı kavramı ve sonlu sayıda proto–enzimlerin evrensel bir katalitik alet çantası oluşturabileceği düşüncesi bunu daha anlaşılır kılıyor. Bu da uygun boyutlardaki hemen her reaksiyonu katalize edebilen böyle bir polimer topluluğunun, mümkün olan her besini "metabolize edebileceğini" düşündürüyor.

Kendiliğinden üreyen kritik üstü bir sistemde üyelerden birinin ya da birden çoğunun sisteme eklenen neredeyse her yeni molekülü kapsayan en az bir reaksiyonu katalize etmesi beklenecektir. Bu reaksiyonun ürünleri de sistemdeki diğer üyeler tarafından katalize edilebilecek ve bu ürünler de yeni işlemler geçirebilecektir. Genellikle görece küçük parçaların hiç değilse bir bölümü otokatalitik kümenin önceden var olan bileşenlerine dönüşecektir. Böylece bu küçük parçalar kendini yeniden üreten sistem için yararlı dış kaynaklı besin hizmeti görecektir. Ayrıca, yeni ürünler katalitik aktivite de yapabilirler ve gerçekleşmesi mümkün olan yeni reaksiyonları da doğurabilirler; bu da onların kümeye dahil olmaları sonucunu doğurur.

Kritik üstü otokatalitik kümelerin bu esnekliği kritik üstü bir sistemin çevresel değişikliklere bağlı olarak değişen besin kümesinin izini sürerek bir başka otokatalitik kümeye doğru uyarlanımsal evrim geçirebileceğini düşündürüyor. Bu durumda yalnızca katalitik peptidlerden oluşabilecek bir sistem bile değişen çevreye *bir genom olmaksızın* adapte olabiliyor.

Meselelerden biri çevrede değişebilen tek bir otokatalitik kümenin uyarlanımsal iz sürmesi. Peki aynı ortamda birden çok otokatalitik küme yaşayabilir mi ve *bir küme çeşitlenerek* farklı proto–organizma çeşitlerine *evrilebilir mi*? Çeşitli nedenlerle bunun mümkün olduğunu düşünüyoruz. Sonlu konsantrasyonda polimerler içeren ve sonsuz bir sanal grafta yaşayan sonlu bir otokatalitik sistemde besin çeşitlerinin sayı, konsantrasyon ve oranlarındaki artış ve azalmaların otokatalitik kümenin değişkenlik (histerezis) gösteren bir uyarlanımsal evrime yol açması beklenecektir: Sistemin toplam kitlesi artıyorsa, mevcut polimer çeşitleri de sayıca artıp graf üzerinde dışarıya doğru genişleyecektir. Sistem bir süre bu bol ve zengin besin kümelerinde kaldıktan sonra eski yoksul ortama geri dönerse çoğu zaman aynı besin kümesinde daha önce var olan sistemden farklı bir otokatalitik sisteme dönüşebilecektir. Bu gerçekleşirse, aynı ortamda birden çok proto–organizma var olabilecektir.

Daha ayrıntılı ele alırsak, histerezis bir sistemin aynı ortamda birden çok dinamik çekicide var olabileceğini ya da birden çok kararlı davranış örüntüsü gösterebileceğini ifade ediyor. Bu örüntülerin her biri "farklı" bir otokatalitik kümeye ya da farklı bir proto–organizmaya denk düşüyor. Aynı ortamda birden çok çekicinin var olmasına imkan veren en az birkaç farklı durum var. Birincisinde, sistemin uzayda birbirinden ayrılmış kopyalarının her birinde, her polimer çeşidinden az sayıda içererek kendiliğinden üreyen metabolizmaların stokastik davranışı temel alınıyor. İkincisinde belirlenimci dinamik sistemlerde

sigmoid enzim kinetiği temel alınıyor. Üçüncüsünde özgül fosforilasyon temel alınıyor. Şimdi bunları tartışacağım.

Birinci olarak, başlıca iki stokastik davranış kaynağı olabilir. Modele yalnızca katalize edilmiş reaksiyonları dahil ettik ve her zaman gerçekleşebilecek yavaş gelişen kendiliğinden reaksiyonları göz ardı ettik. Bagley (1991) ve Bagley, Farmer ve Fontana (1992) tarafından tartışıldığı gibi, Farmer bu gibi kendiliğinden reaksiyonların zaman zaman otokatalitik sisteme eklenebilecek bir mutant polimer yaratma yolu olduğunu belirtiyor. Bu ekleme sistemin farklı kopyalarının birbirlerinde uzaklaşıp farklı yönlerde ilerlemelerine olanak verebilir. Katalize edilmiş reaksiyonlarla birlikte kendiliğinden reaksiyonları da göz önüne alırsak ve büyük polimerleri içeren yüksek konsantrasyonda bir otokatalitik küme daha önce gösterdiğimiz gibi varlığını sürdürebilirse, o zaman yakınlardaki ürünleri kapsayan bir tür gölge küme ya da bulut da var olabilir. Bu gölge küme otokatalitik kümenin bileşenlerini kullanan kendiliğinden reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkacaktır. (Burada "yakınlardaki" otokatalitik küme, bir ya da iki reaksiyon adımı uzaklıkta anlamına geliyor.) Böyle herhangi bir yeni molekül başlangıçtaki otokatalitik kümeden kendi oluşumunu katalize edebilirse, onun da kümeye ekleneceği açık. Daha genel yaklaşırsak, gölge kümede dalgalanarak belli konsantrasyonlara ulaşabilen kendiliğinden oluşmuş böyle küçük molekül toplulukları birbirleri ve ilk baştaki otokatalitik küme sayesinde *kendi ortak katalizlerini gerçekleştirebilirlerse*, onlar da başlangıçtaki kümeye eklenebilirler. Buna karşılık, kümeye yeni polimerlerin eklenmesi, özellikle de inhibisyon söz konusuysa eski polimerlerin kaybına yol açabilir. Sonuç olarak, genelde kendiliğinden reaksiyonların ve otokatalitik kümeyi çevreleyen gölge polimer kümesinin yeni otokatalitik kümelerin evrilmesine olanak vereceğini söyleyebiliyoruz.

Nitekim bu fikirler artık simülasyonlarla doğrulandı. Los Alamos Ulusal Laboratuvarlarından ve Santa Fe Enstitüsünden R. Bagley ve W. Fontana uyguladıkları bir programla otokatalitik kümeleri çevreleyen kendiliğinden buluta "canlılığını" sürdüren mutant yeni polimer kümelerinin eklenip eklenmediğini test ettiler. Araştırmacılar böyle yeni kümelerin gerçekten var olduğunu ve kümeye eklenebileceğini belirlediler. Kümenin birbirini izleyen anlarda ardışık kümelerin eklenmesiyle evrildiği görülüyordu. Bu sonuçlar genomu olmayan otokatalitik kümelerin polimer uzayında evrilmesinin ilkesel açıdan mümkün olduğunu açıkça ortaya koyuyor (Bagley, Farmer ve Fontana 1992).

Bir diğer stokastik davranış kaynağı da hücre bölünmesine benzer bir süreçten kaynaklanıyor. Yaşamın başlangıcına ilişkin her köken anlatısında proto–organizmanın reaksiyonları küçük bir bölgeyle nasıl sınırlandırabildiğini ve iç ortamını nasıl koruduğunu açıklamak gerekir. Bu konuda Oparin'in koaservatlarından (1957, 1971) Fox'un mikrosferlerine (Fox ve Dose 1977; Fox 1980), lipozomlara (Hargreaves, Mulvihill ve Deamer 1977; Deamer ve Barchfeld 1982) kadar çeşitli öneriler var. Bu kompartımanlaşma mekanizmala-

rından hangisinin daha mantıklı sayılırsa sayılsın, bir proto–organizma kopyasında tek bir polimerin kopya sayısı genellikle düşük olacaktır. Bu proto–organizma kompartımanı ikiye bölündüğünde, başlangıçtaki hacmin içeriği iki yavru hücreye rastgele dağılacaktır. Yeterince bol olmayan polimerlerin yavru hücrelere dağılımı asimetrik olacaktır. Bu gibi sistemlerin dinamik davranışı genellikle stokastik diferansiyel denklemlerle belirlenebilir ve bölünen proto–hücre topluluklarında yeni otokatalitik kümelerin evrilmesinin mümkün olması beklenebilir.

Otokatalitik kümelerin evrimsel kapasitesi aslında söylediğimizden daha da fazla. Bunun nedeni de, belli bir ortamda *birbirinin aynı* tek bir katalitik bağlantısallık örüntüsünün birden çok kararlı ve ortaklaşa otokatalitik dinamik modda etkinlik gösterebilmesi; bu farklı modların her biri farklı bir kararlı dinamik çekici ya da proto–organizma oluşturabilir. Beşinci bölümdeki sistem tartışmamızdan hatırlarsanız, bu sistemlerdeki enzim aktiviteleri substrat ya da allosterik modifiye edici düzeylerinin birbirleriyle işbirliği içinde olan sigmoid fonksiyonlarıydı. Bileşenleri sigmoid kinetiği gerçekleştiren biyokimyasal sistemler var olduktan sonra, çoğul kalıcı hallerin ya da çoğul çekicilerin başarılması gerçekten çok kolay olacaktır. Bu durumda, kendiliğinden üreyen metabolizmaları kapsayan temel modelimize sigmoid kinetik eklendiğinde, aynı dış ortamda birden çok proto–organizmanın var olması neredeyse kaçınılmaz. Bu gibi proto–organizmaların her birinde kalıcı hal davranışı, limit–döngü dinamikleri ya da kaotik çekiciler görülebilecektir. Böylece, tek bir otokatalitik kümenin zamansal yapısı karmaşık olabilir ve birden çok çekici aynı polimer kümesini farklı zamansal yapılarda ortaklaşa kullanabilir (Kauffman 1971b).

Üçüncü olarak, özgül büyük polimerlerin sentezini gerçekleştiren endergonik reaksiyonlar ile eksergonik reaksiyonlar arasında kurulan bağlantıyla termodinamik akış üzerinde özel bir kontrolün gelişmesi sonucunda farklı doğrultularda evrim kapasitesinin daha da artmasını bekleyebiliriz. Yukarıda belirtildiği gibi, Fox (1988) genel olarak pirofosfat hidroliziyle peptid ya da RNA yoğunlaşma reaksiyonları arasında bağlantı olabileceğini düşünüyor. Otokatalitik kümelerde polimerlerin özgül enzimatik kontrol uygulamasıyla peptidlerin fosforilasyonla aktive olması sayesinde peptid bağları hızla oluşabiliyor; bu da otokatalitik kümelerde daha sıkı bir üyelik denetimi yapılmasına, dolayısıyla belli bir ortamda kendi içinde tutarlı otokatalitik küme çeşitliliğinin artmasına fırsat veriyor olabilir.

Genomsuz evrim, genel geçer bir polimeraz aracılığıyla gelişigüzel genomlar üreten moleküler sistemlerde karşılaşmadığımız yeni sorulara yol açıyor:

1. Otokatalitik bir kümede üreme ortaklaşa katalizle gerçekleştiği için, yalnızca ortaklaşa katalitik kapanmayı başaran kümeler ayakta kalabiliyor. Dolayısıyla, ortaklaşa otokatalitik küme sayısının sonsuz polimer uzayında bile sonlu kalmaya devam etmesi mümkün.

2. Belli bir otokatalitik kümenin belli bir mutasyon mesafesinde kaç komşu otokatalitik kümesi olabilir? Burada mutasyon mesafesi, bir küme olarak sisteme dahil olabilmek için oluşması gereken yeni polimer ya da monomer çeşidi sayısıyla ölçülmelidir.
3. Bu gibi komşu kümeler arasında nötr evrimsel değişime –seçilim olmaksızın değişime– giden yol nasıl olabilir? Bu soruyla polimer uzayında komşu otokatalitik kümeler arasındaki bağlantıları gösteren grafın nasıl olduğu soruluyor.
4. Belli seçilim koşullarında –örneğin, tanımlanmış bir besin kümesi koşullarında– bazı otokatalitik kümeler diğerlerinden daha hızlı üreyecekler, bunun sonucunda da Darwinci uyum başarıları daha yüksek olacaktır. Kısacası, uyumluluk sahası otokatalitik kümeler kümesinin üzerinde var oluyor. Bu saha nedeniyle, kendiliğinden üreyen sistemler uzayındaki uyarlanımsal yayılmada tarihsel donma kazaları ve histerezis durumları ortaya çıkacaktır. Kümeler sabit bir uyumluluk sahasında lokal bir tepeye tırmanacak ve şu ya da bu süre boyunca orada takılıp kalacaktır. Eğer besin kümesi ya da diğer parametreler değişirse, sistem eski ortamlardan biriyle yeniden yüz yüze kaldığında önceki optimal küme durumuna giden yolda geriye doğru adım atmayı hiç başaramayabilir. Bu türden örüntülerin görünümü nasıldır?
5. Otokatalitik kümelerin birlikte evrimi gerçekleşecektir. Birden çok küme aynı fiziksel ortamda yaşıyorsa ve bu ortamda difüzyon yoluyla ya da birbirlerine saldırarak moleküler değişkenleri değiş tokuş ediyorlarsa, o zaman bir kümedeki polimerler ikinci bir kümeyi ya destekleyecek ya da zehirleyecektir. Altıncı bölümde gördüğümüz gibi, bu gibi sistemlerin birlikte evrim dinamiklerini, birinin Darwinci uyumluluk sahasının diğerinin uyarlanımsal adımlarıyla deforme oluşu şeklinde ele almalıyız.

Şimdi de birlikte evrim konusunun incelediğimiz bağlamda en ilginç noktalarından birini ele alalım. Altıncı bölümde birlikte evrimi incelemek için bağlantılı *NK* saha modellerine başvurduk, ama ele alınan genotiplerin hiçbirinin doğal iç dinamikleri ya da işlevi yoktu. Bu bölümde herhangi bir otokatalitik polimer sisteminde Darwinci uyum başarısı kavramını inceliyoruz. Her otokatalitik sistem gerçekte bir tür maddedir; olaylar ve moleküler girdiler sağkalım açısından ya yararlıdır ya da işlev bozukluğuna yol açar. Dolayısıyla, doğal işlev kavramının kökeninde doğrudan, otokatalitik kümenin altta yatan kimyasal özellikleri ve ortaklaşa üreme kapasitesi yatmaktadır. Bu nitelikleri kullanarak, otokatalitik kümeler birlikte evrilirken ve mecazi anlamda birbirlerini tanırken aralarında mutualizm ve simbiyoz gibi işbirlikçi işlevsel etkileşimlerin belirişini araştırabiliriz.

Özetlersek, otokatalitik sistemlerin bu evrimci uyarlanımsal davranışları büyük önem taşıyor. Çünkü burada *genomsuz bir evrimle* karşı karşıyayız. Bil-

gi, kalıptan kopyalanmayla çoğalan DNA türünden kararlı ve eylemsiz bir yapıda depolanmıyor, kendi içinde tutarlı bir dönüşümler ağında saklanıyor. Ama saptanan bu ağ otokatalitik kümenin uyum yaptığı ortamların tarihine bağlı olarak var oluyor. Onuncu bölümde bu fikirleri rastgele fonksiyonel entegrasyon gramer modelleri açısından genelleştireceğim.

Otokatalitik Kümelerde Kritik Üstü Durumdan Kritik Altı Duruma Seçici Geçiş

Fiziksel olarak gerçekleşmiş kritik üstü otokatalitik sistemlerin yeni herhangi bir besin molekülü sayesinde mümkün olan en az bir reaksiyonu katalize edebilen, bunun ardından da bu ilk reaksiyonun ürünlerini ilgilendiren reaksiyonları katalize edebilen polimerler içermesi beklenir. Bu tarz sistemler evrensel bir enzim alet kutusuymuşçasına, şu ya da bu şekilde her substratı metabolize edebilirler. Ama günümüzdeki organizmalar kritik üstü gibi görünmüyorlar. Eğer yaşam bu gibi kritik üstü kümelerde başladıysa, o zaman kritik altı sistemlere bir geçiş gerçekleşmiş olmalı. İşte şimdi bunu inceleyeceğiz.

Otokatalitik kümeler modeli doğrudan katalitik görev uzayı fikrini kullanmadan geliştirilmişti. Kuşkusuz, problemi daha doğru ifade edersek, otokatalitik küme katalitik kapanmaya ulaşmak için gerekli her reaksiyonun katalitik görev uzayında bir yumak ile çevrelenen ve kümenin üyelerinden biri tarafından katalize edilen bir kümedir. Otokatalitik küme katalize edilmiş yumaklardan oluşan kendi içinde tutarlı bir küme ve her bir yumağın substratları ve buna denk düşen reaksiyonların substratları ve ürünleri bir araya geldiğinde görev uzayında aynı yumak kümesi katalize ediliyor. Otokatalitik kümelerin evrimi, ilgili polimer substrat ve ürün kümelerinin ve katalize edilmiş yumak büyüklüklerinin ve konumlarının, iç tutarlılıklarını daima koruyarak birbirleriyle uyumlu bir şekilde evrilmesi demek. Kritik üstü bir otokatalitik kümenin ayırt edici özelliği, ortama katılan hemen her molekülün, o molekülü değiştiren ya da onu kümedeki bir başka molekülle birleştiren en az bir reaksiyon fırsatı sunması ve bu reaksiyonun mevcut kümenin en az bir üyesi tarafından katalize edilmesidir. Bu nedenle, kritik üstü otokatalitik bir kümenin aslında her yeni besin molekülüyle baş etmesini bekleriz.

Günümüzdeki organizmalar, bakteriler gibi çok yönlü olanları bile kendilerine sunulan molekül türlerinin yalnızca bir alt kümesi üzerinde katalitik etki yapabilirler. Sıradan bir durum olarak gayet iyi tanınan bu durum aslında o kadar da sıradan sayılmaz. Bu durum hücre metabolizmasının kritik üstü olmadığını gösteriyor. Yaşamın özgül olmayan zayıf bir katalitik aktivite gerçekleştirebilen polimerlerin stokastik şekilde kendini yeniden üreten metabolizmasıyla kritik üstü düzlemde başladığını düşünmek istiyorsak, o zaman kendimize daha sonra *kritik altı* sisteme geçişin nasıl mümkün olduğunu da sormak zorundayız.

Bağışıklık ağı hemen düşündürücü bir imgeyi aklımıza getiriyor. Katalitik *verimi* yüksek proto–enzimlerin seçilim sürecini yaşayan otokatalitik bir katalist topluluğunda *aynı zamanda* yüksek özgüllükte enzimler de evrilir. Özgüllükteki bu artış da kritik üstü bir otokatalitik kümeyi kritik altı bir kümeye dönüştürecektir.

Jerne'in (1974, 1984) bağışıklık ağı teorisine göre, antikor moleküllerinde hem paratoplar (bağlanma noktaları), hem de epitoplar (diğer antikor molekülleri üzerindeki bağlanma noktaları tarafından tanınan noktalar) var. Bu ağla ilgili görüşlerden birinde belli bir antijene bağlanan bir antikoru üreten B lenfositin bölünmek için uyarılma derecesinin bağlanma afinitesiyle orantılı olduğu varsayılıyor. Tersine, (ürettiği antikorla aynı olan) antikor reseptörlerine bir başka antikorun bağlandığı bir B lenfosit daha seyrek bölünüyor. Epitop ve paratopun biçim uzayındaki karmaşık eşleşmesi idyotip ağını oluşturuyor (Jerne 1974, 1984; Dwyer, Vakil ve Kearney 1986; Hoffman, Kion vd. 1988; Perelson 1988). B lenfositlerde döngü yapıları bağlama ve bağlanma devreleri çerçevesinde oluşuyor (Chang ve Kohler 1986; Perelson 1988). Bağlanan hücrenin uyarısı bu döngü yapılarının çevresindeki bağın inhibisyonundan daha güçlüyse, her bir döngü pozitif bir geri bildirim döngüsü olarak davranabilir. Teorik açıdan (Perelson 1988), B lenfositlerde antijene afinitesi en yüksek olan bu bağlantılı döngüsel yapılar ve kuyruklar, en çok uyarılan noktalardır, dolayısıyla da en hızlı bunlar çoğalır ve klonal seçilimle bağışıklık yanıtına bunlar egemen olur. Bu hücrelerde daha sonraki somatik mutasyon bu bağlantılı döngü yapısında bazı değişikliklere yol açsa da, bağlantılı yapının korunduğu ve bu yapıların üyelerini oluşturan antikorların birbirleriyle başlangıca göre çok daha yüksek bir afinite ve özgüllükle eşleştikleri ve birbirlerini çok daha kolay tanıdıkları, bunun sonucunda da karşılıklı birbirlerini daha güçlü uyarıp daha hızlı çoğaldıkları varsayılıyor. Dolayısıyla bağlantılı döngü yapıları başlangıçtaki antijenin iç belleğini oluşturabiliyorlar ve bunların, yeni varyantlarla antijene afinite arttıkça döngüsel bağlantıyı korumaları gereken gerçek anlamda *otokatalitik yapılar* olduklarını söyleyebiliriz. Ayrıca, birbirini izleyen antikor dizileri her biri önceki ve sonraki dizinin biçim tamamlayıcısı olan çift ya da tek sıralar oluşturuyorlar. Bu da böyle döngü yapıların ardışık biçim tamamlayıcılar olma yönünde güçlü bir eğilim gösterdikleri anlamına gelebilir. Bu çerçevede, ilk üyelerin bir sonraki antijene düşük düzeyde afinite gösteren kesinlikten yoksun bir döngü yapısı *kendini ayarlayarak*, genelleşmiş biçim tamamlayıcılık sayesinde üyelerinde antijene ve birbirlerine afinitenin daha yüksek olduğu (genellikle de heterojen hücrelerden oluşan) odaklanmış bir sisteme uyacaktır.

Bu anlattıklarımız otokatalitik polimer sistemlere doğrudan uygulanabilecek önemli bir fikir. Tek ihtiyacımız inandırıcı, test edilebilir ve doğru olma olasılığı yüksek bir varsayım. *Ortalama olarak* geçiş haline denk düşen komplekse daha yüksek afiniteyle bağlanan bir enzimin belli bir reaksiyonu katalize

etme maksimum hızının, daha düşük afiniteli enzimden daha yüksek olduğunu varsayalım, ayrıca bu daha yüksek afinitenin söz konusu substrat ya da substratlar açısından ortalama *özgüllük derecesinin* de daha yüksek olduğunu kabul edelim. Böylece, yüksek özgüllük derecesinin yüksek maksimum katalitik hızla bağlantılı olduğunu varsayıyoruz. Bu ortalama ifade her bir durumda geçerli olmayabilir. İyi tanınmayan bir noktada çok reaktif bir grup bulunabilir. Bununla birlikte, eğer bu noktanın özgül bir reaksiyonun geçici hali açısından daha da özgülleştiğini varsayarsak, hem geçici hale yönelik afinitenin hem de katalize edilen reaksiyon hızının artmasını bekleyebiliriz. Nitekim, konuyu termodinamik temelinde değerlendiren Kacser ve Beeby (1984) bu ilişkinin geçerli olduğunu ileri sürüyorlar.

Bu varsayımın doğal sonucu, bir kritik üstü otokatalitik polimer sisteminde –örneğin sabit bir besin akışı ve taşma olan bir kemostatta– birbiriyle bağlantılı yeterince çok sayıda otokatalitik alt sistem bulunması ve bunların bir bölümünün kendi oluşumlarını diğerlerinden daha hızlı katalize etmeleridir. Sabit sınır koşulları serbest ya da polimerlere bağlı toplam monomer sayısının sabit olduğu anlamına geliyor ve seçici koşulları oluşturuyor. Bildiğimiz Darwinci seçilim sonucunda, diğer alt sistemlerden daha hızlı üreyen her otokatalitik alt sistem diğerlerine üstün gelecektir. Ancak özgüllükle hız arasında bağlantı olduğu varsayımı sonucunda en hızlı çoğalan alt sistemler aynı zamanda katalitik kapanma koşulunun sürmesini gerektirenler *ve* özgüllük derecesi en yüksek olan proto–enzimleri barındıranlar olacaktır. Bu da doğal seçilimin doğal bir sonucu olarak başlangıçtaki kesinlikten yoksun böyle bir kritik üstü otokatalitik sistemin, otokatalitik açıdan birbiriyle bağlantılı ama ortalama bağlantı özgüllüğü ve replikasyon hızı yükselmiş alt sistemlere doğru çekilmesi demektir. Bu odaklanma sırasında katalitik aktivitelerin özgüllüğündeki artış, aynı zamanda, besin kümesi üzerinde etkili olan ve otokatalitik kapanma ve kendini yeniden üretme açısından gerekli olmayan dışsal yan etkilerin de ayıklanması anlamına gelir. Bu "basit" durumda, bağlantılarını koruyarak çok düşük bir karmaşıklık düzeyinde özgüllüğünü giderek artıran otokatalitik sistemlerin seçilmesini bekleyebiliriz.

Bununla birlikte, katalitik görev uzayı çerçevesinde ele aldığımızda, seçilimin etkisi altındaki bir otokatalitik küme katalitik kapanma için gerekli iç tutarlılığını sürdürecektir. Yumaklar giderek küçülecek ve reaksiyon ve polimer kümesi görev uzayında şu ya da bu şeklide yol almaya devam edecek ve molekül türlerinin sayısı, herhangi bir polimerin yok olmasının ölümcül sonuç vereceği minimal otokatalitik sistemlerdeki düzeylere doğru azalacaktır.

Ama özgüllük derecesi daha yüksek olan katalistler doğrultusundaki seçilimin temelde sınırlı olması gerekir. Kesinlik düzeyi çok düşük proto–enzimleri kapsayan çok kritik üstü bir sistem, daha özgül ve hızla üreyen alt sistemler doğrultusunda seçilim etkisine girmeye başladığında, bu yeni alt sistemler başlangıçta kritik üstü konumlarını sürdüreceklerdir. Seçilim böyle bir sistemi

daha özgül katalistlere doğru yönelttikçe, katalitik kapanmayı koruma görevinin giderek güçleşmesi beklenecektir. Artık katalitik görev uzayının daha az bir bölümü kapsanmaktadır, ama gerçekleştirilen görevlerin, odaklanma sürecinde karşılıklı birbirlerini göz önünde bulundurmaları gerekir. Belli bir noktada, sistemin oluşumunu hızlandıran, kendisi de sistem tarafından yüksek verimle üretilen yeni bir polimer bulma hızı çok düşecektir. Bunu şöyle de ifade edebiliriz: Hedefleri olan reaksiyonları giderek daha yüksek maksimum hızlarda katalize eden enzimlere doğru seçilim süreci, aynı zamanda bu enzimlerin özgüllüğünü de artırmaktadır. Bu özgüllük artışı katalitik görev uzayında kapsanan yumakları giderek küçültmekte, böylece aynı enzimin başka reaksiyonları katalize etme olasılığını da *düşürmektedir*. Belli bir noktada, bu olasılık yeterince azaldıysa ve minimal düzeyde ama verimli olan otokatalitik küme yeterince küçüldüyse, yüksek özgüllükte polimerler kümesinin oluşturduğu reaksiyon grafı sonsuz olmaktan çıkıp sonlu hale gelecektir. Bu durumda, sonsuz bir sanal reaksiyon grafında yaşayan kesinlikten yoksun kritik üstü sonlu bir otokatalitik sistemin, seçilimle sonlu bir grafta yaşayan daha küçük kritik altı sonlu bir sisteme dönüştüğü görülecektir.

Ulaştığımız tabloyu özetliyorum. Kacser ve Beeby'nin (1984) termodinamik temellerde savundukları gibi, bir proto–enzimin belli bir reaksiyona yönelik kataliz özgüllüğüyle kataliz hızı birbiriyle bağıntılıysa, o zaman doğal seçilimin kesinlikten yoksun kritik üstü sistemle işe başlayıp hızla büyüyen otokatalitik sistemlerde, karşılıklı olarak birbirine gerekli bağlantılı enzim döngülerinin özgüllüğünü artırması beklenecek, bunun sonucunda da yararsız yolların elendiği, belki de kritik altına geçmiş, daha odaklı otokatalitik sistemlere doğru bir ilerleme gözlemlenecektir. Ama sürekli artan özgüllük ve hız doğrultusundaki seçilimin sınırları var. Sistem kritik altına geçtikçe, katalitik kapanmayı sürdürmek zorlaşacaktır. Böylece verimli bir minimal sisteme ulaşılabilecektir.

Kritik Üstü–Kritik Altı Evrim Ekseni

Evrensellik sınıfının bu yeni modellerine ilişkin tartışmayı evrim sürecinde kritik üstünden kritik altına geçişin önemini vurgulayarak kapatacağım. Bu tabloda adeta yaşamın kendisinin de, kendini yeniden üreten bağlantılı bir katalitik sistem anlamında, kritik üstü karmaşık bir sistem olarak ortaya çıktığına inanmaya zorlanıyoruz. Günümüzde kritik üstü sistemler değiliz; bu da burada anlatıldığı gibi eğer yaşam basit değil de karmaşık bir sistem olarak başladıysa, böyle bir geçişin gerçekleşmiş olması gerektiğini gösteriyor. Bu da seçilimin kontrolü altında serbestçe yaşayan kritik üstü ya da kritik altı varlıkları ayarlayan bir tür dünyevi evrimci eksen olması gerektiğini gösteriyor. Belki de genetik kodun ve DNA'nın icat edilmesi üreme ve moleküler replikasyon için değil, otokatalitik sistemleri yeni bir RNA ya da protein yapılacağı zaman her seferinde zorlu bir katalitik kapanma arayışından kurtardığı için önemliydi.

Belki de bir kodun evrilmesi tahmin ettiğimizden daha kolay bir süreçti: Belki de bu kod kritik üstünden kritik altına geçiş sırasında kristalleşti, çünkü kritik üstü katalitik sistemler günümüzdeki organizmalarda görülenlerle karşılaştırıldığında şaşırtıcı ölçüde esnek, her yöne dönebilen sistemler olabilir. Bu gibi kritik üstü sistemler hem tavuktur hem de yumurta.

Pekâlâ bugünkü metabolizmaların ne ölçüde kritik altı olduğu sorusunu da sorabiliriz. Üç kanıt dizisi kritik üstü davranış hattına şaşırtıcı ölçüde yakın olabileceğimizi düşündürüyor. Birincisi, memelilerde bağışıklık dağarcığının belli bir büyüklük ölçeği çerçevesinde var olabilecek hemen her şekli tanıyabilmesine olanak veren evrensel bir kapasitesi olduğunu, hatta belki de aktif noktalar açısından aynı büyüklük ölçeği çerçevesinde gerçekleşebilecek bütün reaksiyonları katalize edebildiğini artık gayet iyi biliyoruz. Böyle bir sistem özünde kritik üstüdür. İkincisi, bakteriler ve daha yüksek organizmalar muazzam çeşitlilikte yeni metabolik streslerle baş etmek üzere büyük bir hızla evrilebiliyorlar. Bakteriler çoğu zaman bunu, strese neden olan madde her neyse onunla baş edebilecek bir plazmidi ya da diğer bir vektörü ithal ederek yeni bir protein üretme yoluyla başarıyorlar. Ama bu plazmid kümesinin söz konusu işlev yelpazesine sahip olan proteinleri kodlayan genleri edinmesi gerekiyor. Plazmidle taşınan bu genler, aynı organizmanın hücreleri arasında değil de, birbirinden ayrı olan hücreler arasında paylaşılan bir bakteriyel bağışıklık sistemi olarak düşünülebilir. Bakteriyel bağışıklık sistemi de, neredeyse eksiksiz, neredeyse kritik üstü bir sistem. Hemen hemen bütün yeni streslerle bir plazmid aracılığıyla ya da mevcut gen havuzundan hızla değişik varyantların evrilmesiyle baş edilebiliyor. Ve bunun aynısı ökaryotlar açısından da geçerli. Hemen hemen her stres karşısında kısa bir aradan sonra dirençli bir türdeş gelişebiliyor. Böylece, örneğin üreyen belli bir meyve sineği popülasyonun gen havuzu kısa bir mutasyonel yayılım aralığında muazzam çeşitlilikte yeni molekül türleriyle baş edebilecek proteinleri ya da diğer polimerleri ortaya çıkarabiliyor. Geçici bir sonuç olarak kendi metabolizmamızın da neredeyse evrensel olduğunu söyleyebiliriz. Sonlu sayıda, yaklaşık 10^8 ile 10^{12} arasında enzimi kapsayan evrensel bir enzim alet kutusu olduğunu fark ettiğimizde, ilk başta şaşırtıcı gibi görünen bu düşünce sıradan bir olguya dönüşüyor. Tür içi üreyen popülasyonlarımızın ortak genomları *da* bu yayılım aralığı içinde bir çeşitlilik gösteriyor.

Özet Değerlendirme

Yaşamın kökeni konusunda katalitik polimerlerde ortaklaşa kendiliğinden örgütlenmeyi temel alan yeni bir modeli tartıştık. Bu model polimer hipergraflarında faz geçişine, polimerleri birbirine bağlayan reaksiyonlara ve polimerlerin aynı reaksiyonları katalize etme kapasitelerinin dağılımına dayanıyor. Durup bu modelin ne kadar basit ve genel olduğuna bakalım. Model (1) belli varlıkları

kapsayan bir kümeyi, (2) transformasyon süreçlerinde bu varlıkların birbirlerine dönüşmelerini ve (3) bu varlıkların söz konusu dönüşümlerin istatistiksel olarak ayırt edici nitelikte belli dağılımlarla gerçekleşmesini desteklemeleri fikrini kapsıyor. Ortaya birbiriyle bağlantılı bir bütün çıkmasının nedeni çok basit: mümkün olan dönüşüm sayısı varlıkların sayısından daha hızlı artıyor, buna karşılık desteklenen dönüşüm sayısı ya sabit kalıyor ya da dönüşümlerin varlıklara oranındaki artıştan daha yavaş azalıyor. Belli bir karmaşıklık düzeyinde bir perkolasyon eşiğine ulaşılıyor ve ortaklaşa otokataliz beliriyor.

Önceki bölümlerden birinde gelişigüzel RNA dizilerinin kalıptan kopyalanmayla başarıyla çoğalabilmesinin güçlüklerini tartışmıştık. Kalıp molekülleri ribozimler gibi özgül ligaz işlevi görebildikleri için, RNA moleküllerinde üremenin belki de ortaklaşa otokatalizle daha kolay başarılı sonuç verebileceğini belirtmiştim. Kısacası, RNA molekülleri replikasyonu kalıp oluşturma yoluyla değil, katalitik kapanmayla başarmış olabilirlerdi. Bunun ardından gelişigüzel RNA dizilerinin replikasyonunu katalize edebilen polimerazların ortaya çıkışı da görece basit bir süreç olabilir.

Genelde bu fikirler doğruysa ve modeldeki idealleştirmeler karşısında gerçekten dayanıklıysa, o zaman polimer katalistlerini –peptidler, RNA ya da diğerleri– kapsayan otokatalitik kümelerin oluşumunun, yeterince karmaşık polimer kümelerinde beliren ortaklaşa bir özellik olmasını beklemeliyiz. Belki de bu modelin başlıca özelliği, minimum karmaşıklık yasası gibi bir şeye denk düşüyor. Kendiliğinden beliren ortaklaşa bir özellik olarak bağlantılı katalize edilmiş dönüşümleri elde etmek için yeterli bir karmaşıklık düzeyi gerekli. Daha küçük sistemlerin katalitik kapanmayı başarmaları kolay değil.

DENEYSEL SONUÇLAR

Otokatalitik peptid ya da RNA polimer kümeleri modeli deneysel araştırmaların yapılabileceği çok geniş bir alana kapı açıyor. Önümüze çıkan sorulardan en önemlisi katalitik kapasitelerin peptid ya da RNA uzayındaki dağılımı (dördüncü bölümde bu konu bütünüyle yeni genleri klonlama yaklaşımları üzerinden ele alınmıştı ve bu konuya yeniden girmeyeceğim). Bununla ilişkili bir başka konu da reaksiyon substratı ve ürünü sayılan peptidlerin ya da RNA dizilerinin katalitik görev uzayına eşlenmesi. Bu temel meselelerin ötesinde, deneylerde otokatalitik peptid ya da RNA ribozim kümeleri inşa etme konusunu da ele almamız gerekiyor. Gerekli karmaşıklık düzeyine ulaşmaya cesaret edersek ve termodinamik gereksinimleri karşılarsak, böyle bir inşayı gerçekleştirmenin mümkün olabileceğini düşünüyorum.

Deneysel Otokatalitik Kümelere Doğru Adımlar

Dördüncü bölümde sözünü ettiğimiz, peptid ve/veya RNA uzayında hiç değilse zayıf katalizlerin hayli yaygın olabileceğini düşündüren görüşler doğruysa,

kısa süre içinde deneysel otokatalitik polimer kümelerini yaratmak mümkün olabilecektir. Temel teorinin kolayca özgül otokatalitik model ribozim kümelerine genelleştirilebilmesi, otokatalitik ribozim sistemleri yaratmanın peptid sistemleri yaratmaktan daha kolay olabileceğini düşündürüyor. Bunların her ikisi de muhteşem olurdu. Bu bölümde ele alınan teorik yaklaşımın sunduğu başlıca deneysel ipucu şu: İşe basitle değil, karmaşıkla başla. Hedef birbiriyle bağlantılı katalize edilmiş bir dönüşüm kümesi elde etmek ve otokatalitik peptid, RNA ya da katalitik açıdan aktif diğer polimerleri içeren bu kümenin tercihen bir besin kümesiyle bağlantılı olması. Bağlantılı bir ağ öbeğinin oluşması için minimum düzeyde bir kritik karmaşıklığın gerekli olduğu açık. Bu fırsatı yaşama geçirebilmek için üç şeyin üstesinden gelmek gerekiyor: küçük bileşenlerden büyük polipeptid ve polinükleotid sentezine olanak veren termodinamik gereksinimler, reaktanların dar bir hacme hapsolması gereksinimi ve katalitik kapanma gereksinimi.

Osmotik Güç

Şu ana kadar tartışılan otokatalitik kümeler modelinde yalnızca polimer otokatalizi temel alındı ve bağlantılı bir metabolizmadaki eksergonik ve endergonik reaksiyonlar arasındaki bağlantılara girilmedi. Bu türden bağlantılar bir sonraki bölümde tartışılacak. Bu konuya girmeden önce, yüksek molekül ağırlıklı peptidlerin ya da belki de RNA moleküllerinin sentezini yönetecek basit yol olanakları üzerinde kafa yormakta yarar var. Bu bölümde daha önce peptidlerin lipozomlar içine hapsolması konusuna kısaca değinmiştim. Çift katmanlı bu küresel lipid membranların prebiyotik koşullarda yapılanmış ve hidratasyon ve dehidratasyon döngülerinde DNA ve RNA da dahil olmak üzere makromolekülleri kapsamış olabileceği düşünülüyor (Hargreaves, Mulvihill ve Deamer 1977; Deamer ve Barchfeld 1982). Lipozom içinde hapsolmuş peptidler ya da RNA dizileri arasında peptid ya da fosfodiester bağ oluştuğunu düşünün. Her bir yoğunlaşma reaksiyonunda bir su molekülü salınır ve bu molekül difüzyon yoluyla yarı geçirgen lipid membrandan geçerek hızla ortama yayılır. Ancak büyük polimerler membrandan difüzyonla geçemez. Lipozom hipertonik bir ortama yerleştirildiğinde, yoğunlaşma reaksiyonunun ürünü olan su akışı bu reaksiyonu sağa doğru kaydıracak, bu da daha büyük polimerlerin sentezini sağlayacaktır. Tersine, lipozom hipotonik bir ortama yerleştirilirse, bu durumda su akışı parçalanmayı teşvik edecektir. Lipozomun döngüsel olarak ıslanması ve kuruması lipozom içinde peptid ya da RNA parçalarının sentezine, parçalanmasına ve döngüsel olarak karıştırılmasına yol açıyor olabilir.

Bu soruna doğrudan bir deneysel yaklaşım da lipozomların dışında plastein reaksiyonu gerçekleştirmekti (Wasteneys ve Borsook 1930; Fruton 1982). Hatırlarsanız bu reaksiyonda tripsinle büyük proteinler kesilip ayrıldıktan ve dehidrate edildikten sonra, ATP ya da yüksek enerjili diğer bileşikler gerek-

meksizin küçük peptidlerden büyük peptidlerin yeniden sentez edildiği gözlemleniyordu (Levin, Berger ve Katchalski 1956; Neumann, Levin vd. 1959). Bu reaksiyon analiz edilerek, onu hipertonik çözeltilere maruz bırakılan bir lipozoma kapatmanın dengede sentez yönünde bir kaymaya ve döngüsel ıslanma ve kurumanın döngüsel yoğunlaşma ve bölünme reaksiyonlarına yol açıp açmayacağı test edilebilir.

Bu türden bağlanma ve bölünme reaksiyonlarının fiziksel sonuçları da ilginç olabiliyor. Büyük polimerlerin çözeltide çözünen parçacık sayısına bağlı (koligatif) özellikleri var: Çapraz bağlantıda jel oluşturuyor, fazla sularını atıyor ve artık dağıtık osmometre davranışı gösteriyorlar. Hidrodinamik etkiyle ve diğer mekanik kuvvetlerin etkisiyle lipozomların, belki de ilginç tarzlarda deformasyona uğraması beklenir. Örneğin bu kuvvetler lipozom kütlesinin bir uçta jel olmasına, diğer uçtaysa sol hale geçip psödopod (yalancı ayak) benzeri çıkıntılar oluşturmasına yol açabilir. Sol–jel dönüşümleri lipozomun öncülüne amip tarzında hareket olanağı sağlamış bile olabilir. Son olarak, reaksiyonları çeşitli yöntemlerle bir yüzeyle sınırlandırmak, entropik nedenlerle küçük bileşenlerden büyük polimerler oluşmasını kolaylaştırarak yararlı bir deneysel olanak sunabilir.

Otokatalitik Kümeler: Kritik Karmaşıklık

Sentetik peptidlerin ya da RNA dizilerinin çeşitli zayıf katalitik aktiviteleri varsa, otokatalitik polimer kümeleri oluşturmanın önünde aşılmaz engeller olmayabilir. Böyle bir programda ilk adım peptidlerin ya da RNA dizilerinin kataliz gerçekleştirme olasılığını araştırmak olmalıdır. Ellington ve Szostak'ın dördüncü bölümde tartışılan sonuçları, gelişigüzel organik reaksiyonlarda RNA dizileri için bu olasılığın 10^{-10} dolaylarında olduğunu düşündürüyor. Kalıp tamamlayıcılığın kolaylığı nedeniyle, RNA dizileri tarafından diğer RNA dizilerinin bölünme ya da bağlanma işlemlerini katalize etmek, RNA dizileriyle gelişigüzel reaksiyonları katalize etmekten daha kolay olabilir. Bu durumda kendileri üzerinde etki yapabilen RNA dizilerinde kataliz olasılığı 10^{-10} değerinin üzerinde de olabilir.

RNA dizilerine odaklanılırsa, sabit boyda, örneğin 40 nükleotid uzunluğunda 10^{14} tek iplikli RNA dizisini içeren karmaşık bir karışım oluşturmak ve bu karışımı küçük bir hacim içinde kendi başına enkübe ederek yüksek düzeyde moleküler çarpışma hızlarını güvence altına almak makul bir yaklaşım olabilir. Herhangi bir bölünme ya da bağlanma reaksiyonu gerçekleşirse, 40 nükleotidden daha kısa ya da daha uzun tek iplikli RNA dizileri oluşacaktır. Bunlar jeller üzerinde büyüklüklerine göre birbirlerinden ayrılabilir ve çeşitli tekniklerle çoğaltılıp dizileme işlemine tabi tutulabilir. Bu dizileme işlemlerinde 40 nükleotidden uzun ya da kısa dizilerin oluştuğu doğrulanacaktır. Onuncu bölümde sembol dizgilerin birbirlerini etkileyip dönüştürdükleri rastgele gramerler

kavramını tartışacağım. Ortak reaksiyonları katalize eden RNA dizilerinin böyle bir moleküler gramere aracılık ettiği söylenebilir. RNA dizilerinin kalıp tanıma, bağlanma, bölünme ve birleşme temelinde birbirleri üzerindeki katalitik eylem yollarını değerlenmede kullanılan ölçütlerden biri, komşu nükleotidler arasındaki rastgele olmayan bazı dizi yanlılıklarının birikmesi. Ortaya çıkan yanlılıklar sembol entropisi ve nükleotidler arasındaki mesafelere bağlı karşılıklı bilgi ölçütü olarak değerlendirilebilir. Yeterli sayıda molekül tanıma olayı ve katalitik dönüşüm gerçekleştikten sonra bu yanlılıklar asimptotik bir dağılım doğrultusunda birikmeye başlar. Önemli olan şu: *boyutları* açısından polimerlerin dağılımı hidratasyon koşulları gibi termodinamik faktörlere duyarlıyken, göründüğü kadarıyla sembol entropisi ve karşılıklı bilgi ölçütleri termodinamik faktörlere çok duyarsız olduğu halde, nokta tanıma ve dizi değişikliği kurallarına duyarlı. Bu da inşa sürecinin ve nükleotidler arası mesafeye bağlı istatistiksel bağımsızlıktan asimptotik sapmanın, RNA moleküllerinde karşılıklı dizi tanıma ve birbirleri üzerindeki etkilerde kullanıldıkları moleküler katalitik gramer konusunda bilgi sağlayabileceğini düşündürüyor.

Yukarıda özetlenen teori, peptid ya da RNA dizilerinin otokatalitik alt toplulukları kapsaması için bu dizilerde gerekli olan karmaşıklık düzeyi konusunda biraz fikir veriyor. Otokatalitik kümeler yaratma çabalarında minimum karmaşıklık düzeyinin üzerine çıkılması gerek. Bu türden deneyler zengin bir organik molekül karışımından beslenen bir kemostatta yapılabilir; bu kemostat pirofosfat, ATP ve diğer enerji kaynaklarıyla çok sayıda küçük ya da orta büyüklükte peptid ya da RNA dizilerini içermelidir. Oluşan bir peptid ve/veya RNA dizisi yelpazesinin analizinde peptidler ve polipeptidler için sütun ya da iki boyutlu jel analizi, polinükleotidler için de PCR ile çoğaltma ve dizileme ya da diğer işlemler kullanılabilir. Polimer yelpazesi kümesi kararlı hale ya da kendi kendini üreten asimptotik hale yerleşirse ya da kararlı bir öbekteki diziler ve dalgalanan bir çevre görülürse, hiç değilse küçük bir şişe şampanyayı hak etmişsiniz demektir, çünkü yepyeni bir yaşam biçimi yaratmış olabilirsiniz.

Genel teorinin sağlamlığı kanıtlanırsa, böyle bir sistem bir kere oluştuktan sonra, besin kümesinin giderek sadeleşebilmesi ve sistemin varlığını sürdürebilmesi beklenecektir. Bu deneyler bir kemostatta uzaysal açıdan homojen reaksiyonlar şeklinde değil de lipozomlarla yürütüldüğünde, çevrilme ve dar bir hacme kapatılmanın, hidratasyon ve dehidratasyon döngüleri sonucunda büyük polimerlerde döngüsel bağlanma ve bölünme reaksiyonlarına yol açtığı görülebilir. Ayrıca, her biri benzersiz bir polimer kombinasyonunu içeren, hatta belki de bölünebilen bir lipozom popülasyonuyla çalışıldığında, model proto–hücrelerde kalıtsal varyasyon temelinde deneysel evrim olanağı da elde edilebilir.

Öte yandan rastgele peptid ya da RNA dizilerinin kataliz gerçekleştirmesi o kadar seyrek olabilir ki evrilmemiş polimerlerden bir otokatalitik kümenin oluşması, teoride mümkün olduğu halde pratikte çok zor da olabilir. Bir başka

yaklaşımda da antikorlar kullanılıyor ve dördüncü bölümde üzerinde durduğumuz yeni bir gözlem olan, bir reaksiyonun geçici haline karşı antikorların o reaksiyonu katalize edebilmeleri temel alınıyor. Bu da antikorların biçim uzayını kapsama kapasitesi temelinde, istenen hemen her reaksiyonu katalize edebilecek antikorlar bulma imkanına kapı açıyor. Özellikle, bu türden antikorların özgül peptid bağlarını kesen ya da oluşturan abzimler (enzim işlevi gören antikorlar) olması mümkün. Bir antikor molekülünün özgüllüğü değişken bölgelerine bağlı olduğu için, bütünüyle rastgele DNA dizilerinin *in vitro* yöntemle antikor moleküllerinin değişken bölgelerine klonlanması yoluyla antikor çeşitliliği yaratıldığını düşünelim. Bilinen antikor çeşitliliği 10^8 dolaylarında ve ağır ve hafif zincirlerdeki değişken bölgelere rastgele DNA dizilerinin yerleştirilmesi yoluyla bu çeşitlilik düzeyine ulaşılabilir. Antikor molekülünün katalitik işlev görebilmesi için ağır ya da hafif V bölgelerini çevreleyen oldukça küçük parçaların varlığı yeterliyse, o zaman böyle rastgele abzim parçalarından yeterince çok sayıda bulunması, bağışıklık sistemi ağında olduğu varsayılan kendi üzerine odaklanmayı anımsatırcasına otokatalitik aktivite için yeterli olabilir.

Son olarak, otokatalitik polimer sistemleri inşa etmeyi başarabilirsek, seçici kimyasal fabrikalar ya da paralel–işlemli kimyasal bilgisayarlar elde edebileceğimizi belirtmekte de yarar var. Eğer kritik üstünden kritik altına geçiş mümkün olursa, o zaman yapılandırılmış böyle bir sistemin Z'yi besin kaynağı olarak kullanarak evrilmesi istendiğinde, sistemin bir dizi katalitik yoldan geçerek Z ile diğer bazı molekülleri kapsayan başka bir küme arasında bağlantı kurması ilkesel açıdan mümkün. Böylece, bu yollardaki aşağı doğru akışı tersine çevirerek diğer moleküllerden Z'nin sentezini mümkün kılan zayıf enzimleri içeren bir sistem elde edebiliriz.

ÖZET

Bu bölümde peptidleri, RNA'ları ya da diğer bazı molekülleri içeren, kendiliğinden üreyen katalitik polimer sistemlerinin belirişine ilişkin çok genel bir teori tartışıldı. Bu teoride polimer kimyasının kombinatoryal sonuçları temel alınıyor. Buna göre bir sistemde maksimum polimer uzunluğu arttıkça, polimerlerin karşılıklı olarak birbirlerini dönüştürdükleri reaksiyon sayısı zorunlu olarak mevcut polimer sayısından daha hızlı artıyor. Bu da yeterince karmaşık bir polimer kümesinde bu polimerlerden herhangi birinin sentezine yol açan çok sayıda potansiyel reaksiyon olmasına yol açıyor. Sonuç olarak da, belli bir polimer kümesinde bu reaksiyonlarla ilgili katalitik kapasitenin farklı birçok dağılımında otokatalitik kümeler beliriyor.

Bu yeni evrensellik sınıfını gerek teorik gerekse deneysel açıdan ayrıntılı olarak incelemekte yarar var. Bu türden sistemlerin genom olmaksızın evrilme kapasitesine sahip olma ihtimali yüksek olabilir. DNA ve RNA'da bulunan noktasal tamamlayıcılık özelliği olmayan peptidlerin nasıl olup da kendiliğinden

üreyebilecekleri sorusunu ilkesel olarak bu gibi sistemlerle açıklamak da mümkün olabilir. Gelişigüzel RNA ya da RNA benzeri polimerlerde kalıptan kopyalanmayla çoğalmayı başarmanın ne denli güç olduğu, buna karşılık bölünme ve bağlanma reaksiyonlarına aracılık eden ribozimlerin var olduğu düşünüldüğünde, otokatalitik ribozim kümelerinin oluşumu hem mümkün olabilir hem de yaşamın kökenine ilişkin mevcut replikasyonla çoğalan çıplak genler hipotezinden daha yüksek bir olasılıktır. Nitekim, ortaklaşa otokatalitik bir sistem genel bir RNA polimerazın evrildiği ve entegre bir metabolizmayı devraldığı avantajlı bir ortam olabilir. Dahası, yaşamın karmaşık polimer sistemlerinin ortaklaşa beliren bir niteliği olduğu hipotezi, serbest yaşayan sistemlerin neden minimal bir karmaşıklık gösterdiği kritik sorusuna verilebilecek ilk yanıtlardan biri de olabilir. Ayrıca, ister katalitik peptidlerden, ister ribozimlerden, ister her ikisinden oluşsun, ortaklaşa otokatalitik polimer sistemleri çok boyutlu biçim uzayında genel bir biçim tamamlayıcı özelliği kapsıyor olabilir.

Deneysel çalışmalar alanında otokatalitik polimer sistemler bizi klonlama yoluyla ya da diğer yollardan peptid uzayında ve RNA uzayında katalitik ve ligand bağlayıcı kapasitelerin dağılımını araştırmaya davet ediyor. Ayrıca, bu teori katalitik kapanmanın başarılı olabilmesi için minimal bir karmaşıklık düzeyi gerektirdiğini, bu nedenle de deneylerin o karmaşıklık düzeyine ulaşabilmek için cesaretle yürütülmesi gerektiğini düşündürüyor. Neyse ki, bunu gerçekleştirmeye elverecek teknolojik araçlar ortaya çıkmak üzere. Pek de uzak olmayan bir gelecekte yaşamı yeniden yaratmayı başarmamız mümkün olabilecek.

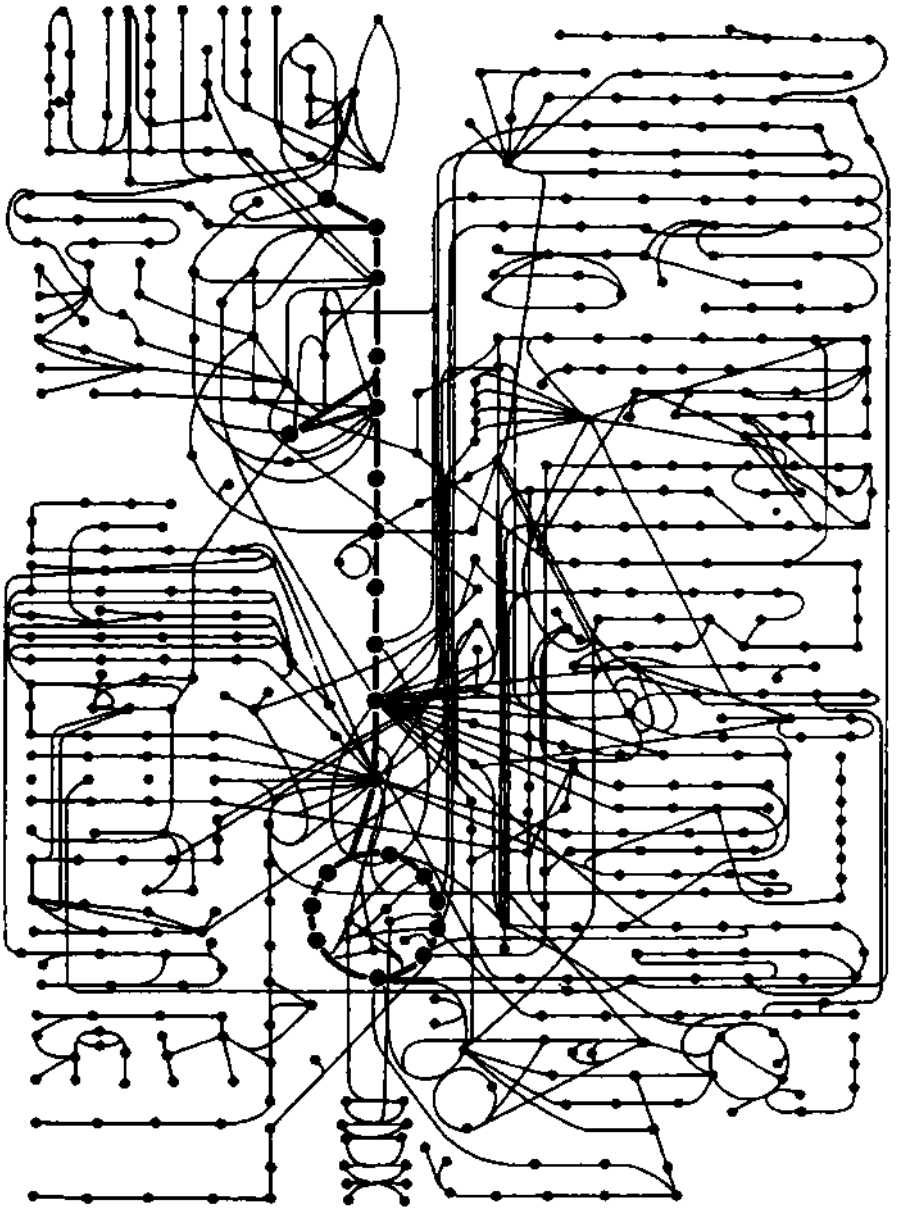
SEKİZİNCİ BÖLÜM

Bağlantılı Metabolizmanın Kökeni

Metabolizma bir organizmanın çeşitli moleküllerin sentezi için ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlayan eksergonik ve endergonik reaksiyonları birbirine bağlayan dönüşümler ağında bağlantılı bir organik molekül akışıdır. Şekil 8.1'de insandaki tanıdık karmaşık ara metabolizma ağının bir bölümü görülüyor. Bu muazzam çapraşık ağın yapısını ve evrilme kapasitesini hangi ilkelerin yönettiği sorusuna kafa yormaksızın, onu incelemenin imkansız olduğu kanısındayım. Yaşam, ister RNA olsun ister DNA, replikasyonla çoğalan çıplak bir genle başladıysa, nasıl oldu da bu çıplaklığı örtecek böyle bağlantılı ve ağ evrilebildi? Yaşam yeniden başlasa, ara metabolizma yine buna çok mu benzerdi? Evetse, hangi anlamda ve neden?

Bu bölümde, kısaca önceki bölümlerdeki otokatalitik polimer kümelerinin ortaklaşa belirmesine ilişkin fikirlerin bağlantılı bir metabolizmanın belirişine ışık tutmasının mümkün olup olmadığını araştıracağım. Önceki bölümde olduğu gibi, heterodoks bir çözüm olanağı önereceğim: Yeterince karmaşık bir organik molekül sistemi yeterince karmaşık bir potansiyel katalitik polimer kümesiyle bir araya geldiğinde organik moleküller arasında bir kataliz reaksiyonları ağının perkolasyonu gerçekleşecek, bu da moleküller arasındaki dönüşümleri kapsayan bağlantılı bir ağın "kristalize olmasını" kaçınılmaz kılacaktır. Daha sonra bu metabolizma katalitik polimerlerin otokatalitik davranışında eksergonik ve endergonik reaksiyonları bir araya getirerek söz konusu sistemin termodinamik kapasitesinin kendini yeniden üretmesine destek olacaktır. Böylece, bir kez daha yaşamın kritik bir karmaşıklıkla işe başlayıp, daha sonra seçilim sürecinde *basitleşmiş* olabileceğini ileri sürüyorum. Basitleştikten sonra yaşam bize gerçekleşme olasılığı son derece düşük harikulade bir durum gibi görünüyor ve kendine göndermede bulunması kaçınılmaz tavuk–yumurta esrarengizliğiyle bizleri yok yere şaşkına çeviriyor.

Pek aşina olmadığımız bazı soruları ele alalım. Organik moleküller esas olarak, diğer elementlerin küçük miktarlarda katıldığı CHNOPS –karbon, hidrojen, nitrojen, oksijen, fosfor ve sülfür– kompleksleri olarak karşımıza çıkar. Bildiğimiz metabolizma şemasına baktığımızda, bir metabolizmada bir karbon atom-



Şekil 8.1 Ara metabolizmanın temsili şeması. Noktalar metabolitlere, çizgilerse kimyasal dönüşümlere denk düşüyor. (Alberts, Bray ve arkadaşlarından alınmıştır; 1983.)

lu, iki karbon atomlu, ... *N* karbon atomlu kaç organik molekül olabileceği sorusu aşina olmadığımız bu apaçık sorulardan biri. Yani, karmaşıklık düzeyleri açısından farklı organik molekül sayıları nasıl bir dağılım gösteriyor? Yanıt ne olursa olsun, pekâlâ bu özgül dağılım bir rastlantı mı, yoksa metabolizma bir kez daha evrilse aynı dağılımla mı karşılaşırdık sorularını da sorabiliriz. Metabolizma dallanma noktalarıyla ve döngülerle dolu ve her bir döngüde dallanma noktaları arasındaki mesafelerin ve metabolit sayılarının, dolayısıyla da döngü uzunluklarının belli bir dağılımıyla karşılaşıyoruz. Bu dağılımları ne yönetiyor? Metabolizma yeniden doğsa bunlar aynen böyle mi olurdu? Ancak en önemlisi de, böyle entegre bir dönüşümler sisteminin nasıl ortaya çıktığı sorusu. Yaşamın kökeni probleminin diğer boyutlarında da gördüğümüz gibi, bir kez daha kendine gönderme yapan bir problemle karşı karşıyayız. Bir metabolizmanın işlevsel olabilmek için en azından besinlerden ihtiyaç duyulan ürünlere doğru ilerleyen bir dizi bağlantılı dönüşümün katalizini kapsaması gerekiyor. Öte yandan tersinden bakarsak, enerji ve ürün akışının sürmesini sağlayan bağlantılı bir ağ olmaksızın, canlı bir varlık bağlantılı metabolik süreçlerin evrilmesini nasıl sağlayabilir?

Bir proto–metabolizmanın işlevsel açıdan bağlantılı bir bütün olması gerekmesine şimdiye kadar hiç kafa yorulmadığı ve yanıt geliştirmeye çalışılmadığı sanılmasın. Nitekim, Hoyle ve Wickramasinghe (1981) ve diğerleri tarafından ileri sürülen işlevsel bir metabolizmanın "öbeğinde" tek bir dev sıçrama olduğu görüşünün arka planında tam da böyle bir entegre bütünün nasıl belirmiş olabileceği sorusu yatıyor. Hatırlarsanız, belli bir metabolik adımı katalize edebilen bir proteine ulaşma olasılığının 10^{-20} dolaylarında olduğu, ama özgül bir metabolik ağı katalize etmek için eşzamanlı olarak böyle *2000* enzim gerektiği, dolayısıyla da özgül belli bir metabolizmaya ulaşma olasılığının $10^{-40.000}$ olduğu ileri sürülüyordu. Şimdiden bu iddianın apaçık bir hatası olduğunu biliyoruz. Özgül belli bir metabolizmaya ulaşmak gerekmiyor; tek gereken elimizde yeterli bir bağlantılı metabolizma olması.

Yukarıda belirttiğimiz gibi, bu bölümde esas olarak, önceki bölümde katalize edilmiş karmaşık bir dönüşümler ağına ulaşmak için gerekli koşullarla ilgili analizde geliştirdiğimiz fikirlerin bu probleme de ışık tutabileceğini ileri sürmeyi amaçlıyoruz. Bağlantılı metabolizmalar sözcük anlamında kristalize oluyor. Önce günümüzde savunulabilecek en inandırıcı ortodoks yanıtı ele almakta yarar var.

Metabolik yolların geriye doğru inşa olabileceğini ileri süren Horowitz (1945), proto–organizmaların metabolitten son derece zengin bir ortamda var oldukları, dolayısıyla da ilk başta çetrefilli bir metabolizmaya pek ihtiyaç duymamış olabilecekleri görüşünü öne sürdü. İhtiyaç duydukları ürünler ellerinin altındaydı ve bunlar kullanıldıktan sonra parçalanıp atık ürünlere dönüşüyor olmalıydılar. Öte yandan, Horowitz eksojen metabolit bolluğunun giderek azaldığını varsayıyordu. Kritik önem taşıyan herhangi bir metabolit ortamda çok azaldığında,

evrilme sürecindeki proto–organizmalar söz konusu metabolitin sentezi için yollar icat etmek durumunda kalacaklardı. Oysa proto–organizmaların elinde metaboliti yıkarak atık üretebilen enzimler vardı ve bu atıkların ortamda tükenmeleri de söz konusu değildi. Dolayısıyla, gerekli ürünlere ve katalistlere erişilebilen bu ortamda reaksiyonun ters yönde işleyerek bu kritik metaboliti üretmesi pekâlâ mümkündü. Bu ilginç hipotezin metabolik süreçlerin zaman içinde *geriye doğru* inşa edilmiş olabileceği sonucunu doğurduğunu görüyoruz.

Horowitz'in fikri gayet makul. Bu düşünce silsilesini takip edelim ve şimdilik translasyonun başlangıcı problemini bir yana bırakalım. Yaşamın kökeni modeli olarak tek bir proteinin ya da genin replikasyonunu temel aldığımızda, o zaman da karşımıza nasıl olup da böyle tek bir varlığın bağlantılı bir metabolik dönüşümler ağını katalize edebileceği sorusu çıkıyor. Horowitz'ten ödünç alabileceğimiz, hiç değilse inandırıcı bir olanak var. Belli bir enzimin özgül bir reaksiyonu katalize ederek, substrat Sn–1'den Sn ürettiğini varsayalım. Bu durumda enzim üzerindeki bağlanma noktası Sn–1'i tanımaktadır. Bu durumda bağlanma noktasının komşusu olan biçimsel mutantlardan biri de substrat Sn–2 üzerindeki komşu biçimlerden birini tanıyabilecek ve Sn–2'nin Sn–1'e dönüşümünü katalize edebilecektir. Böylece, basit başlangıçların ardından gerçekleşen birbirini izleyen bir dizi gen duplikasyonu ve protein farklılaşması adımıyla benzer biçimleri kapsayan bir ağın oluştuğu ve substratlar arasında bağlantılı yollar inşa edildiği düşünülebilir.

Horowitz'in hipotezinin inandırıcı olduğu kanısındayım, çünkü bu hipotez organik moleküller arasında bağlantılı dönüşümlerin oluşmasını metabolik yollar boyunca birbirini izleyen komşu substrat biçimlerinin varlığıyla açıklıyor. Ancak bu hipotezin de sorunları var. Birincisi, komşu metabolitlerin katalitik dönüşümle birbirine bağlandığı, ancak yapısal benzerliğin *yaygın olmadığı* koşullarda, gen duplikasyonu ve protein farklılaşması mekanizması pek geçerli olamaz. Dolayısıyla, birbirlerinin basit izomerleri olan substratlarla ilişkili enzimlerin evrimi açısından Horowitz'in fikri gayet mantıklı olabilir, ama birçok reaksiyonda substrat küçük bir işlevsel grubun eklenmesi ya da çıkarılmasıyla farklılaşır ya da şekil değişikliğine uğrar. Metabolik ağdaki bu gibi bağlantılarla ilgili enzimlerin, protein farklılaşmasıyla evrildiğini hayal etmek zor. Ayrıca bu gereksiz ölçüde sınırlı bir hipotez. Dikkat ederseniz bu hipotez birbirine benzeyen, dolayısıyla da bağlantılı bir ağ oluşturabilen benzer substratları kapsayan bir reaksiyon kümesinin, yine birbirine benzeyen genleri/proteinleri kapsayan bir küme tarafından katalize edildiği şeklinde inandırıcı bir fikri temel alıyor. Benim önerdiğim hipotezde ise bilinen bu fikir genişletiliyor ve yeterince karmaşık bir sistemde, katalize edilmiş bir reaksiyon grafının perkolasyonu sonucunda organik moleküller arasında bağlantılı bir dönüşümler ağının kristalleşmesini de kapsıyor. Gerçi ben modelimde organik moleküller arasındaki biçim benzerliklerine atıfta bulunmuyorum, ama böyle benzerliklerin genel tezimi desteklediğini söyleyebilirim.

BİR PERKOLASYON PROBLEMİ OLARAK BAĞLANTILI BİR METABOLİZMANIN KRİSTALLEŞMESİ

Bir kez daha cesur bir adım atalım ve bağlantılı bir metabolizmanın belirişinin beklenebileceği koşulları araştıralım. Önceki bölümde polimerler arasındaki dönüşümleri katalize edecek adayları kapsayan yeterince karmaşık bir polimer kümesinin, altta yatan sanal katalize edilmiş reaksiyonlar grafının perkolasyon eşiği sonucunda dönüşlü otokataliz gerçekleştirme özelliği kazanabileceğini görmüştük. Küme yeterince karmaşık hale geldiğinde, ortaklaşa bir nitelik olarak bağlantısallık belirecektir. Bu noktadan sonra hipotetik otokatalitik küme kesinlikten yoksun kritik üstü bir enzim sistemi olarak işlev görmeye başlayacak ve bu sistemdeki her bir enzim birbiriyle ilişkili bir reaksiyonlar yumağı üzerinde zayıf katalitik etki gösterecektir. Seçilim koşulların tabi olan bu kesinlikten yoksun sistemin giderek daha özgül enzimleri kapsayacağını, ama seçilim sürecinde karşılıklı katalitik kapanma sürecini ısrarla koruyarak daha sıkı bir katalitik sisteme yöneleceğini hayal edebiliriz. Sistem giderek kritik altı düzeye yaklaştıkça seçilimin işi giderek daha da zorlaşacaktır.

Bu görüş polimer uzunluğu artarken polimer çeşidi sayısının, bu polimer çeşitlerinin karşılıklı olarak birbirlerini dönüştürdükleri reaksiyon sayısından daha yavaş artmasına yol açan kombinatoryal olguyu temel alıyor. Polimerlerin bu dönüşüm reaksiyonlarını katalize edebilmeleri sayesinde *oto*katalizin belli bir eşiğin üzerine yerleşmesi de ayrı bir olgu. Şimdi de molekül başına sabit bir sayıya (örneğin *M*) kadar CHNOPS atomu içeren mümkün olan bütün organik moleküller uzayını ele alalım. *M* arttıkça, organik molekül çeşitlerinin sayısı da artacak, ama bu moleküllerin karşılıklı birbirlerini dönüştürdükleri reaksiyon sayısında da artış olacaktır. *M* arttıkça reaksiyonların molekül çeşidine oranı da artarsa, o zaman ele aldığımız organik molekül kümesi ne kadar karmaşıksa, katalize edilmiş bağlantılı dönüşüm ağının oluşması o kadar kolaylaşacaktır. Bu noktada artık şu soruyu sormamız yeter: Bağlantılı metabolik dönüşüm ağlarının belirmesine yetecek sayıda reaksiyonun katalize edilebilmesi için, her biri çok sayıda reaksiyondan herhangi birini katalize etmeye aday olan peptid ya da RNA dizilerinden kaçının "denenmesi" ve birlikte var olması gerekir? Bu soruya ayrıntılı yanıt vermek uzun zaman alabilir, ama genel olarak şunu söyleyebileceğimiz açık: *Yeterince karmaşık bir sistem kendiliğinden bağlantılı bir metabolizmayı kristalleştirecektir.*

Bu fikri basit bir örnekle açıklayabiliriz. İki aminoasitten oluşan polimerleri iki atom çeşidinden oluşan organik moleküller olarak yeniden yorumlamamız gerekiyor. Bu durumda *M* uzunlukta bir polimeri artık *M* sayıda atomdan oluşan doğrusal bir organik molekül olarak düşünebiliriz. Şu an için bu model metabolitlerin mantıklı olması gerekmiyor. Önemli olan bu moleküllerin birbirlerine dönüşmelerini sağlayan reaksiyon sayısının, *M* uzunlukta ya da daha kısa molekül çeşidi sayısına oranını hesap edebilmemiz. Daha önce gördüğü-

müz gibi, bu oran $M - 2$. Bunun ardından, her birinin birbirinden bağımsız olarak bu metabolitler arasındaki reaksiyonları katalize etme olasılığı P olan ayrı bir peptid ya da RNA polimer kümesini ele alırsak, bağlantılı bir metabolizmaya ulaşmak için kaç peptid ya da RNA dizisinin denenmesi ve sistem içinde birlikte var olması gerektiğini kolayca hesaplayabiliriz.

Bu genel fikri daha ayrıntılı incelemek için, bağlantılı metabolizmayı tanımlanmış bir eksojen besin kümesinden içerdeki tanımlanmış bir organik molekül kümesine giden süreç olarak da ele alabiliriz. Bu süreçte en vazgeçilmez nokta bağlantılı yolların en basit atomlar olan A ve B'den M uzunluğuna kadar molekülleri kapsayan kümedeki organik moleküllerin hemen hepsine kadar uzanabilmesi. Ama bu tam da önceki bölümde otokatalitik bir küme oluşması için zorunlu olduğu söylenen başta gelen katı ölçüttü ve bu durumda tek istisna peptidlerin ya da RNA dizilerinin kendi oluşumlarını katalize etmeleriydi. Buradaki sonuçlar da hemen hemen aynı. Hipotetik organik moleküllerin karmaşıklık düzeyini M olarak belirlersek, o zaman A ve B'den başlayan bağlantılı dönüşümlerin M uzunluğunda ya da daha kısa metabolitlerin hemen hepsine uzanmasını güvence altına almak için her bir kataliz olasılığı (P) için denenmesi gereken peptid ya da RNA dizisi sayısını hesaplayabiliriz. Daha önce belirttiğimiz gibi, bu analizde organik moleküller arasındaki katalize edilmiş sanal reaksiyonlar grafının yapısını temel alıyoruz ve henüz bu yollardaki materyal akışını tartışmıyoruz. Belli bir karmaşıklık düzeyinin üzerinde, bağlantılı metabolik dönüşüm yolları kristalize olmasını bekliyoruz (Tablo 8.1).

TABLO 8.1 *Bağlantılı Bir Metabolizmanın Kristalleşmesi İçin, A ve B Atomlarını Kapsayan Doğrusal Zincirlerden Oluşan Kritik Hipotetik Organik Molekül Sayısı*

$IP = e^{-P(5000)(M-1)(I+2M+2)} = 1/e^8 < 0{,}001$		
P	M	2^{M+I}
10^{-4}	1,965	8
10^{-5}	3,81	28
10^{-6}	6,25	152
10^{-7}	8,98	1010
10^{-8}	11,85	7383
10^{-9}	14,83	58.251

Not: Mevcut potansiyel katalist sayısı 5000. Dikkat ederseniz, potansiyel katalist sayısının 5000'in üzerine çıkması durumunda, bağlantılı bir metabolizmanın belirmesi için daha az sayıda hipotetik organik molekül yeterli olacaktır. Bu da koordinatlarından biri sistemdeki katalist sayısı diğeri organik molekül sayısı olan iki boyutlu bir uzayda her bir P değerinin, bağlantılı metabolizması olan ve olmayan bölgeleri birbirinden ayıran kritik bir eğriyi belirlediğini gösteriyor.

Bağlantılı metabolik dönüşümlerin burada beliren kristalleşmesinin henüz komşu substratlarla biçim benzerliklerine dayanmadığına dikkat etmek son derece önemli. Burada en zor olanı temel aldık ve bir reaksiyonu katalize eden belli bir peptid ya da RNA dizisinin komşu substratlardan birini kullanan komşu bir reaksiyonu katalize etme olasılığının yüksek olmadığını varsaydık. Böylece, söz konusu peptid ya da RNA'nın komşu mutantlarının böyle bir komşu reaksiyonu katalize etme olasılığı da yükselmiyor. Dolayısıyla, bu durumda bağlantılı bir metabolik dönüşümler kümesinin belirmesi için Horowitz'den alınan biçim benzerliği argümanına gerek kalmıyor. Tersine, bu bağlantı rastgele reaksiyon graflarında bile bir eşiğin geçilmesiyle beliren bir nitelik olarak karşımıza çıkıyor. Bu durumda biçim benzerliğinin böyle bağlantılı ağların oluşmasına yalnızca yardım ettiğini varsayıyoruz. Ama bu konuyu dikkatle araştırmak gerektiği açık.

Metabolit Kümesi Büyüklüğü ve Katalist Kümesi Büyüklüğünü Temel Alan İki Boyutlu Bir Parametre Uzayında Bağlantılı ve Bağlantısız Metabolizmaları Birbirinden Ayıran Kritik Eğri

Organik molekül kümelerinin büyüklüğü ile potansiyel katalist kümelerinin büyüklüğünü temel alan iki boyutlu bir parametre uzayında ikiz eşiklerle, daha doğrusu kritik bir eğriyle karşılaşmak, bağlantılı metabolizmanın belirişi problemini incelerken karşılaştığımız yeni bir nitelik oluşturuyor. *Sabit* sayıda potansiyel katalist ve sabit bir kataliz olasılığı (*P*) koşullarında, bağlantısallığı sağlamak için gerekli organik molekül karmaşıklık düzeyini hesaplayabiliriz. *P* değiştikçe, gerekli organik molekül sayısı da değişecektir. Öte yandan, molekül başına *M* sayıda atom içeren sabit sayıda organik molekül ve sabit bir *P* değerinde, peptid ya da RNA dizisi adaylarının sayısı arttıkça sonunda bir eşik aşılacak ve bu eşiğin üzerinde bağlantılı bir metabolizma belirecektir (Tablo 8.1). Bu durumda, bir ekseni metabolik kümedeki organik molekülleri, diğer ekseni de potansiyel katalist kümesindeki peptid ya da RNA dizilerini temsil eden iki boyutlu bir uzayı inceliyoruz. Bu uzayda her bir *P* değeri için uzayı iki bölgeye ayıran bir eğri var. Bağlantılı metabolizmanın oluşması eşiğin altında beklenmiyor, buna karşılık eşiğin üstünde bekleniyor. Sabit bit *P* değeri için bağlantılı bir metabolizmaya geçiş bu eksenlerden birine ya da ikisine de paralel ya da eğik açılı çizgilerle gerçekleşecektir.

Böylece yeni bir bakış açısına ulaşıyoruz. Kritik üstü bir ağ olarak bağlantılı metabolizmanın belirmesi için yeterince karmaşık bir organik molekül kümesi ve yeterince karmaşık bir potansiyel katalist kümesi gerekiyor. Bu noktada da, kimyasal sistemin ortaklaşa bir niteliği olarak böyle bir bağlantılı ağın belirmesi kaçınılmaz. Az sayıda bileşenden oluşan basit "temiz" sistemlerle yürütülen ürkek deneylerde bu olayların açığa çıkarılması asla mümkün olamaz.

Gerçek Organik Moleküllerle İlişkili Reaksiyon Grafı: Bilinmeyen Ama Bilinebilenler

Belli bir atom kümesinde var olabilecek organik molekül sayısı ya da bu moleküllerin karşılıklı birbirlerini dönüştürebilecekleri reaksiyon sayısı bilinmiyor. Bu bölümde, molekül başına düşen atom çeşidi sayıca arttıkça, organik molekülleri birbirine bağlayan reaksiyon sayısının mevcut molekül sayısından çok daha hızlı arttığını düşündüren noktalar üzerinde duracağım.

Hipotetik organik moleküller iki ya da ikiden çok atom çeşidini kapsayan basit doğrusal dizgilerden oluşuyor ve bu sayede var olabilecek molekül sayısını ve bunları karşılıklı birbirine dönüştüren reaksiyon sayısını hesaplamak kolay. Gerçek moleküllerde bu görev çok daha zor. Molekül başına belli sayıda atom içeren bütün organik molekül olanaklarını sayma görevi henüz başarılamadı. Hatta daha sınırlı bir görev olarak, $C_{30}H_{51}N_7O_{15}$ türünden özgül bir ampirik formülü olan molekül olanaklarını saymak bile güncel kombinatoryal teknikleri aşıyor (Read 1976). En zor görevin de halka tarzında ve değişik halkaları olan bileşikleri saymak olduğu düşünülüyor (Dugundji, Gillespie vd. 1976). Öte yandan, halka tarzında olmayan çok sayıda bileşik, molekül başına düşen karbon atomları göz önünde tutularak sayıldı (Read 1976). Örneğin, halka tarzında olmayan 25 ya da daha az sayıda karbon atomu içeren çok sayıda molekül var. Optik izomerler bir yana bırakılsa bile, yalnızca toplam yapısal izomer sayısı 10^{11}'i geçiyor. Sayıya tek halkalı ve değişik halkaları olan bileşiklerin de dahil edilmesi durumunda bu sayı muazzam boyutlara ulaşacaktır.

Molekül başına düşen atom sayısı M olan bütün organik molekülleri kapsayan uzayı ele alalım. Şimdi de, üretilecek moleküllerin hepsinde atom sayısının $2M$'in altında olması koşuluyla, her bir molekülde hangi reaksiyonların gerçekleşebileceğini gösteren reaksiyon grafını ele alalım. Bir başka ifadeyle, önceki bölümde kritik üstü graf büyümesinde olduğu gibi, bir kez daha gerçekleşecek reaksiyonlarla ilk baştaki kümedekilerden daha büyük moleküller oluşmasına izin verelim. Ardından da şu soruyu soralım: Katalize edilen reaksiyonlar sabit bir bölümüyle sınırlıysa, katalize edilen bir metabolik ağ sonsuza kadar büyümesini sürdürebilir mi? Bir kez daha, tartışmada termodinamik kaygıları göz ardı ediyoruz.

Reaksiyon grafı polimerlerdeki bağlanma ve bölünme reaksiyonlarının benzerlerini kapsıyor. Ayrıca, bütün değiş tokuş reaksiyonlarının da grafa dahil edilmesi gerekiyor. Transaminasyon reaksiyonları ve metil gruplarının bir hidrokarbondan bir diğerine nakli tanıdık örnekler arasında sayılabilir. Bunlar yanında, graf iki substratı ve iki ürünü olan reaksiyonları da kapsayacaktır. Reaksiyonların karmaşıklık derecesini eşzamanlı iki substrat ve iki ürünle sınırlandırırsak, her bir boyutun ekseninde, eşlerden birinin kaybolduğu dejenere çiftler de dahil olmak üzere bütün organik molekül *çiftlerinin* sıralandığı son derece geniş, iki boyutlu bir uzayı hayal edebiliriz. Sonra da, bir ya da iki

organik molekülü diğer bir ya da iki organik moleküle dönüştüren herhangi bir reaksiyon bu iki boyutlu uzayda temsil edilebilir. Muazzam boyutlardaki bu uzayda işgal edilmiş hücreler topluluğu bize substratın ya da substratların ürüne ya da ürünlere eşlenmesine olanak veren geçerli bütün reaksiyonları verecektir ve ürün niteliğindeki molekül başına düşen toplam atom sayısının $2M$ değerinin üzerinde olmaması koşulu, bunun önündeki yegâne otomatik kısıtlama olacaktır.

Şimdi de hemen hemen bütün X ve Y organik molekül çiftinin en az bir geçerli kimyasal reaksiyona katılıp, bağlanma, bölünme ya da değiş tokuş yoluyla bir ya da iki ürün oluşturabileceği şeklindeki basit bir varsayımı temel alalım. Bu varsayım bazen başarısız sonuç verebilir, ama tersine, L sayıda atom içeren herhangi bir molekülün çözülebilecek en az $L - 1$ bağı olduğu için, bir çift olarak ele alınan en karmaşık organik moleküller birden çok daha fazla geçerli kimyasal dönüşüm geçirebilir. Bu durumda molekülün parçaları, K sayıda atom içeren bağdaş substratın en az $K - 1$ olan bağlarının çözülmesi sonucunda ortaya çıkan parçalarından herhangi birine bağlanabilecektir. Bu da potansiyel reaksiyon sayısının kabaca $L \times K >> 1$ dolaylarında olması demektir.

Varsayımımız temelinde, molekül başına M sayıda atom içeren moleküller arasında geçerli reaksiyon olanaklarının sayısı, en az molekül başına M sayıda atom içeren moleküller uzayındaki molekül sayısının karesi kadar artacaktır. Varsayımımız temelinde bunun böyle olması beklenecektir, çünkü ürün çiftlerine dönüşebilecek substrat çiftlerini ele alıyoruz ve substrat çiftlerinin sayısı M uzunluğuna kadar X moleküllerinin karesi şeklinde artacaktır: $X \times X = X^2$. Dolayısıyla, reaksiyon sayısının mevcut molekül sayısına oranı en az mevcut molekül sayısına eşit olacaktır: $X^2/X = X$. Her bir molekül X kadar reaksiyon geçirebilir. Ama aynı zamanda M arttıkça var olabilecek X molekülü sayısında patlama tarzında çok hızlı bir artış olacağını da biliyoruz. Bu durumda M arttıkça, reaksiyon sayısının mevcut molekül sayısına oranında da patlama tarzında çok hızlı bir artış olacağını söyleyebiliriz.

Bu reaksiyon grafının izotropik olmayacağı neredeyse kesin, çünkü molekül başına M sayıya kadar atom bulunan bir kümede, büyüklerdense küçük organik moleküller üretme yolları daha fazla olacaktır. Bunu bekleme nedenimiz de görece büyük bir molekülden ayrılabilecek küçük molekül sayısının, büyük molekülün üretiminde kullanılan moleküllerden daha fazla olması. Denklem 7.3'te doğrusal moleküller görülüyor ve bu denklemi kolayca ve halkasız dallı moleküllere genişletebiliriz.

Molekül başına M sayıda atom içeren son derece yüksek sayıda organik moleküller arasındaki reaksiyonları gösteren grafın nasıl olacağı bilinmiyor, ama kabaca dile getirdiğimiz görüşler reaksiyon sayısının M büyüklüğüne kadar molekül sayısına oranının çok hızla arttığını düşündürüyor ve kümede büyüklerdense küçük moleküllerin oluşmasına olanak veren yollar daha fazla olduğu için bize bu grafın izotropik olmayacağı yönünde güçlü ipuçları sunuyor. Gö-

ründüğü kadarıyla, yeterli sayıda potansiyel katalist yeterince karmaşık bir organik molekül karışımıyla karşı karşıya kalırsa, katalize edilmiş metabolik reaksiyonları kapsayan bir grafta pekâlâ kritik üstü büyüme gerçekleşeceği sonucuna varabiliyoruz.

Şimdi de kristalleşmiş bağlantılı metabolizmanın ayırt edici özellikleri üzerinde biraz daha duracağız.

Düşük Özgüllükte Kritik Üstü Bağlantılı Bir Metabolizmanın Kristalleşmesi

Bir proto–metabolizmanın otokatalitik bir polimer kümesinin kendini yeniden üretme sürecinde kristalleşmesi ve bu süreçle bütünleşip onu desteklemesi mümkün gibi görünüyor. Bir metabolizmanın otokatalitik bir sistemi oluşturması ve beslemesi için, kolayca erişilebilen bir organik molekül alt kümesinden çok sayıda diğer kümeye uzanan bağlantılı bir metabolizma ağı oluşması ve bu ağda bazı moleküllerin küçük organik moleküllerin ve özgünlerinden daha büyük katalistlerin yeniden üretilme sürecinde kullanılabilmesi gerekiyor. Yeterince karmaşık böyle bir organik molekül kümesi yeterince karmaşık bir potansiyel katalist kümesiyle bir araya geldiğinde de karşımızda kendiliğinden bir proto–metabolizma tablosunun belirmesi neredeyse kaçınılmaz; düşük özgüllükte proto–enzimlerden, belki de peptidler ya da ribozimlerden oluşan bir proto–metabolizma kritik üstü. Göründüğü kadarıyla, molekül başına düşen atom sayısı arttıkça reaksiyon sayısının mevcut organik molekül sayısına oranı patlama yapıyor. Bu patlama peptid başına düşen aminoasit sayısı arttıkça reaksiyon sayısının mevcut polimer sayısına oranındaki artıştan daha hızlı. Dolayısıyla, bağlantılı bir metabolizmanın kristalleşmesi, otokatalitik bir peptid ya da ribonükleotid kümesinin kristalleşmesinden *daha kolay* olabilir. Ama dönüşlü biçimde otokatalitik olmaya yetecek karmaşıklık düzeyine ulaşmış bir peptid ya da ribozim kümesinde, karmaşık bir organik molekül kümesinde bağlantılı bir metabolizmayı katalize etmeye yeterli sayıda üye de bulunabilir. Başlangıçta hem bu metabolizma hem de otokatalitik polimer kümesi kritik üstü olacaktır. Her biri sonsuz bir katalize edilmiş reaksiyonlar sanal grafı üzerinde yer aldığı için, sistemde var olan organik moleküllerin ve polimerlerin dağılımı sınır koşullarına bağlıdır. Aminoasitler katalistlerin olmadığı ortamlarda bile kolayca daha basit organik bileşiklerden yapılabildiğine göre, proto–metabolizmanın aminoasit ürünleri bu metabolizmayla otokatalitik peptid kümesi arasında bağlantı kurabilecek ve ikisinin birlikte evrilmesini mümkün kılabilecektir. Ribonükleotid monomerlerinin sentezinin aminoasit sentezinden daha zor olduğu göz önünde tutulmak koşuluyla, ribonükleotidlerde de karşımıza benzeri bir öykü çıkıyor.

Aynı değerlendirmelerin eksojen enerji kaynaklarıyla bir proto–metabolizma arasındaki bağlantılar açısından ve eksergonik ve endergonik reaksiyonlar

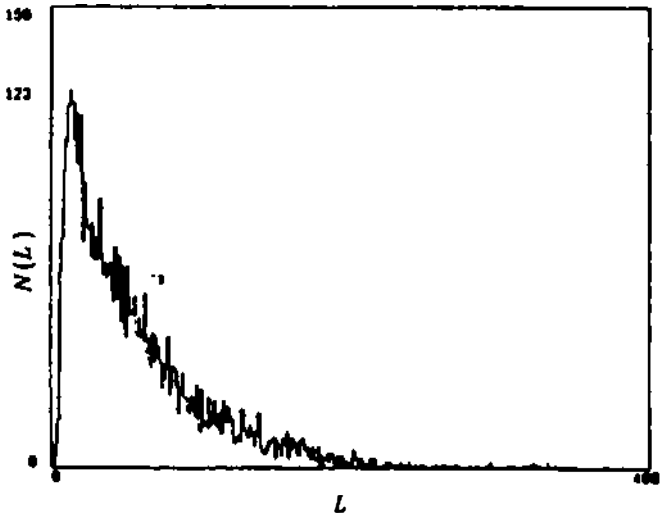
arasındaki bağlantılar açısından da geçerli olmasını ve birincilerin ikincilerin yönelimini desteklemesini bekleyebiliriz. Öte yandan, otokatalitik bir polimer sisteminde bu türden bağlantılar büyük polimerlerin sentezine de yardım eder. Bağlantılı bir proto–metabolizmanın gelişigüzel yayılmacı özellikte, kesinlikten yoksun, stokastik ve yetersiz olması, dönüşümler ağıyla bağlantılı organik molekül sayısının da çok yüksek olması mümkün. Ama bu moleküllerin çoğu –örneğin halka tarzında ve rezonans yapıda olanlar– fotonları absorbe ederek uyarılmış duruma da geçebilir. Bu da böyle uyarılmış moleküllerin katıldığı çok sayıda eksergonik reaksiyona yol açar ve kritik üstü ağdaki endergonik reaksiyonlar için bağlantı hedefleri oluşur. Öte yandan Fox (1988) ve Lipmann (1941) erken evrelerdeki bir metabolizmada demir–kükürt bileşikleri aracılığıyla redoks döngüsü reaksiyonlarının pirofosfat senteziyle bağlantılanması üzerinde duruyorlar. Daha genel olarak bakıldığında, redoks döngülerinin böyle gelişigüzel yayılan bir proto–metabolizmayla bağlantılanmasını sağlayacak çok sayıda yol olabilir. Kısacası, kritik üstü bir proto–metabolizma yararlı reaksiyonları yakalayan geniş bir örümcek ağı olarak düşünülebilir. Böylece bağlantılı *bütün*, bu bağlantılı sistemin bütünü ortaklaşa bir birlikte evrim süreci geçirecektir. Ortaya çıkan holizmin gizemli bir yanı yok. Parçalara ayrıldığında sistem ölüdür.

Önceki bölümde olduğu gibi, seçilim koşullarında otokatalitik sistemin giderek özgülleşen ve reaksiyon hızı maksimuma ulaşan peptidleri, polipeptidleri ya da ribozimleri seçip ayıracağını, ayrıca kataliz inhibitörlerini biriktirerek yararsız metabolik dalları budayıp geriye kendi içinde tutarlı bir bağlantılı metabolizma öbeği bırakacağını, önce kafamızda canlandırıp ardından matematiksel ve nihayet deneysel olarak test etmemiz gerekiyor. Varılacak yer, gerek duyulan bütün dönüşümlerin özgüllüğü giderek artan katalistlere sahip oldukları bir durum. Hoyle'un öngördüğü türden bir süreçle günümüzdeki yaşam için gerekli olduğu önceden belirlenmiş özgül bir metaboliti (*Z*) oluşturmak için ona özgü bir yolu kullanan bir metabolizma evrilmedi; tersine, eşzamanlı paralel seçilimle başlangıçta kesinlikten yoksun da olsa, giderek bütünleşen bir otokatalitik sistemdeki muazzam sayıda bağlantılı ve tutarlı metabolizma seçeneklerinden biri üzerine hep birlikte odaklanıldı. Biz de, bu süreç gerçekleştikten ve seçici odaklanmayla kritik altı özgül bir metabolizma ve bu metabolizmada gerekli katalitik enzimler oluştuktan sonra, bu tablonun karşısına geçip hayranlıkla onun bütünlüklü yapısını ve karmaşıklığını seyrediyoruz. Sonra da katalist bir polipeptid ya da RNA kümesinin hep birlikte bu metabolizmayı katalize ederek Hoyle'un vardığı sonuçlara ulaşma olasılığını hesaplamaya kalkışıyoruz. Oysa bu yanlış bir hesap, yanlış soruya yanlış cevap. Savunduğum görüşlerin ayrıntılarda hatalı olduğundan neredeyse eminim, ama yaşamın basit başlamadığını, başlangıçta kesinlikten uzak ve karmaşık olduğunu ve seçici bir odaklanmayla daha özgül katalistlere yönelerek *süreç içinde* basitleştiğini ileri süren hipotezi değerlendirme çağrımın ciddiye alınmayı hak ettiği kanısındayım.

İstatistiksel Evrenseller?

Molekül başına düşen atom sayısına bağlı olarak molekül çeşitlerinin sayıca dağılımı, metabolik ağların bağlantısallık özellikleri ve metabolizmanın diğer bazı özellikleri pekâlâ biyolojik evrenseller olabilir. Bu olasılık da, bunların temelde organik molekülleri birbirlerine dönüştürebilen geçerli reaksiyonlar tarafından yönetilen özellikler olabileceğini düşündürüyor.

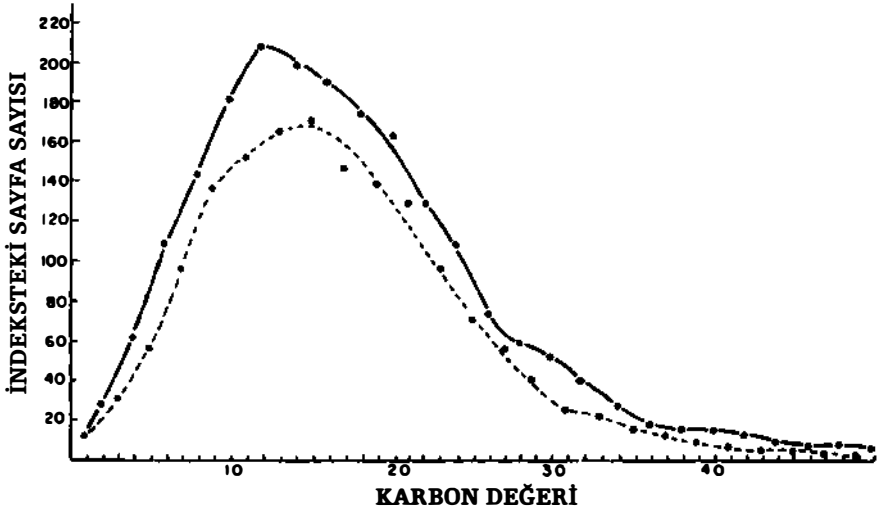
Bu bölümün başında belirtildiği gibi, tekrarlayabilecek potansiyel evrenseller arasında en belirgin olanı, molekül başına düşen atom sayısının fonksiyonu olarak beklenen organik molekül çeşitlerinin sayısal dağılımı. Eğer beklendiği gibi reaksiyon grafı izotropik değilse ve bu nedenle büyük moleküllerdense küçük molekülleri oluşturacak reaksiyon sayısı daha fazlaysa, tek tepe noktalı bir dağılım bekleriz. Şekil 8.2'de önceki bölümde tartışıldığı gibi, doğrusal polimerlerin beklenen dağılımı görülüyor. Doğrusal polimer sayısında *M* değerine bağlı olarak üstel artış görülmesine karşın altta yatan graf daha küçük polimerlerin sentezini teşvik ettiği için, sonsuz bir sanal reaksiyon grafında yaşayan sonlu bir otokatalitik sistemdeki tek tepe noktalı eğrinin, yoluna düşük düzeyde başladığını, ara karmaşıklıktaki polimerlerde tepeye ulaştığını, polimer uzunluğu giderek arttıkça da üstel bir düşüş olduğunu gözlemliyoruz. A ve B'yi yedinci bölümdeki polimerler gibi yorumlamak yerine, onları hipotetik organik moleküller olarak ele alırsak, Şekil 8.2'ye bakınca organik moleküllerin *zarf* eğrisinin nasıl görünebileceği konusunda kabaca bir fikir edinebiliriz.



Şekil **8.2** *Molekül başına düşen atom sayısına (M) bağlı olarak organik molekül çeşidi sayısı [N(M)]. Bu graf Şekil 7.8b ile aynıdır, ama o grafta genel olarak organik moleküller değil, çeşitli uzunluklarda polimerler değerlendirilmiştir.*

Şekil 8.3'te Morowitz (1968) tarafından oluşturulan ve karbon molekülü başına düşen atom sayısına bağlı olarak bilinen organik molekül sayısını gösteren ilginç bir çizelge görülüyor. Bu eğri Şekil 8.2'e çok benziyor. Morowitz bu grafiği kimyasal indeksler temelinde geliştirmiş. Bu da onu yanlılığa açık bir liste yapıyor. Özellikle, bilinen görece büyük organik moleküller, kimyagerin ilgisini çekmeme ya da analiz güçlüğü nedeniyle eksik temsil ediliyor olabilir. Kaldı ki, bütün bu moleküllerin doğrudan organik kökenli olduğundan emin olamayız. Öte yandan, genel olarak iki eğri arasında büyük bir benzerlik olması ve tek başına Morowitz'in bu dağılıma dikkatimizi çekmiş olması bile, sunduğu bu eğrinin şu ya da bu ölçüde benzediği gerçek bir dağılım olabileceğini bize hatırlatıyor. Böyle eğrileri açıklamaya çalışan bir teorimiz hiç olmadı ve şimdi böyle bir teori için hiç değilse ilk adımı atmış bulunuyoruz. Bu eğriyi görünce, gerçek eğrinin ne ölçüde evrensel olduğunu ve yaşam evrildikçe buna benzeyen varyantların ortaya çıkıp çıkmayacağını merak etmemek mümkün değil.

Metabolik ağların seçilim etkisi altındaki istatistiksel bağlantısallığında evrensel özellikler olabilir mi? Şekil 8.1'de ara metabolizmanın bir bölümü görülüyor. Her bağlantılı metabolizmada döngüler ve dallanma noktaları ve dallanma noktaları arasındaki mesafelerin dağılımı ve döngü başına düşen molekül sayılarının dağılımı görülebiliyor. Rastgele izotropik graf teorisinden, çizgilerin noktalara oranının verilmesi durumunda bu gibi niteliklerin sağlam ortalamaları olacağını biliyoruz. Böylece peptid ya da RNA uzayında-



Şekil 8.3 Bilinen organik bileşik sayısının (kimyasal indeks ciltlerindeki sayfa sayıları olarak işaretlenerek) bileşik başına düşen karbon atomu sayısına göre dağılımı. (Morowitz'den alınmıştır; 1968)

ki katalitik kapasitelerin dağılımına ve temel alınan organik kimya reaksiyon grafına bağlı olarak, kritik üstü metabolizmadan kritik altı metabolizmaya geçişlerde de buna benzer tipik ortalama bağlantısallık niteliklerinin ortaya çıkıp çıkmayacağı ciddi bir teorik mesele olarak karşımızda duruyor. Bunun ardından seçilim bir metabolik ağın bağlantısallık yapısını değiştirmeye çalışabilir, ama organik kimyanın sunduğu bağlantılarla ve bu reaksiyonlara aracılık edebilecek enzimlerin evrilme kapasitesiyle sınırlanacaktır. Bunun günümüzde son derece zor bir görev olarak görünmesi, sağlam istatistiksel niteliklerin bulunabileceğini varsaymamızın önünde bir engel oluşturmaz. Bu böyleyse, bunların da evrilen hemen hemen her metabolizmada tekrarlanan evrenseller olabilir. Bağlantılı metabolizmaların evrimi daha yakından tanındığında başka birçok istatistiksel özelliğin ortaya çıkarılması hiç de şaşırtıcı olmazdı. O zaman bütün bunlar kendi metabolizmamıza evrim sürecince ortaya çıkmış bir bağlantılı metabolizmalar topluluğunun şu ya da bu ölçüde tipik bir üyesi olarak bakmamız gerektiği düşüncesini kuvvetle destekleyecektir. O topluluğun tipik özellikleri de biyolojinin tarih dışı potansiyel evrensel nitelikleri olabilir.

Son olarak da...

Daha basit moleküllerden karmaşık organik moleküllerin belirişine olanak veren otokatalizin prebiyotik kimyasal evrimde rol oynamış olması mümkün. Küçük organik moleküller diğer organik moleküller arasındaki reaksiyonları katalize edebiliyor. Çinko, demir, diğer metalik iyonlar, histidin ve koenzimler iyi bilinen örnekler. Bu durumda, yeterince karmaşık bir organik molekül kümesinin dönüşlü otokatalitik bir özellik göstermesinin mümkün olabileceğini düşünmek zorundayız. Önceki bölümde, polimer başına L_c aminoasit içeren ve devamlılığını sürdürebilen bir besin kümesinden katalize edilmiş reaksiyonları kapsayan sanal bir grafın ortaya çıkışını araştırdık. Tek başına bağlanma ve bölünme reaksiyonları için, besin kümesinde kritik üstü büyümeyi başlatacak molekül tipi sayısının yalnızca $\sqrt{1/2P}$ olduğunu gördük. Reaksiyonların moleküllere oranı daha yüksek olsa, başlangıçta kritik üstü davranış için gerekli, devamlılığını sürdürebilen molekül tipi sayısı daha da düşük olabilirdi. Organik moleküller için bu oranın polipeptidlere göre çok daha yüksek olması gerektiği neredeyse kesin. Küçük organik molekülleri kapsayan bir sistemin kritik üstü davranışı, başka şeyler yanında, başlangıçtaki küçük bir organik molekül kümesinin ortaklaşa katalizle kendini çok sayıda organik molekül çeşidini kapsayan karmaşık bir sisteme katalize edebileceği, daha sonra bunların ortaklaşa eylemiyle de proto–organizmaların ve bunlara ait metabolizmaların kristalleşmesinin mümkün olabileceği anlamına geliyor. Günümüzde Titan'ın organik okyanuslarında bu gibi süreçler şimdi bile gerçekleşiyor olabilir.

YENİ DENEYLER

Bu fikirler ne gibi yeni deney çeşitlerini düşündürüyor? Aklımıza hemen iki deney çeşidi geliyor:

1. Serbest yaşayan bakterilerin ve diğer organizmaların metabolizmalarının ne ölçüde kritik altı olduğunu ölçmek.
2. Uygulamada ardışık kimyasal dönüşümleri katalize edebilecek eşgüdümlü yeni peptid ya da RNA enzim kümelerini araştırırken bu fikirlerden yararlanmak.

Nitekim, ilk deney tipinde gelişigüzel bir organik molekülün bir organizma tarafından "besin" olarak kullanılma olasılığını, daha genel olarak da eğer hücre içindeyse bu molekülün katalizle bir başka ürüne dönüştürülme olasılığını ölçmemiz isteniyor. Yeniden ifade edersek, güncel bir bakterideki 3000 ile 4000 enzim katalitik görev uzayının belli bir bölümünü oluşturmaktadır. Reaksiyon noktalarının belli bir büyüklükle sınırlanması koşuluyla, bütün reaksiyonları bir katalitik görev uzayına eşleyebildiğimizi varsayalım. O zaman, eğer sayıları 3000 ile 4000 arasında olan bu enzimlerin görev uzayının ne kadarını kapsadıklarını ve molekül substratlarının görev uzayına nasıl eşlendiğini biliyorsak yanıtımızı hesaplayabiliriz. Bu soru biçimi kulağa yabancı gelse de, aslında bağışıklık sisteminin belli büyüklüklerdeki gelişigüzel epitopların ne kadarını tanıyabileceğini sormakla aynı şey. Böylesine kolayca evrilebildiklerine göre, topraktaki organizmaların görev uzayının hayli önemli bir bölümünü kaplıyor olmaları gerekir.

Birbiriyle Bağlantılı Ardışık Reaksiyonları Katalize Eden Yeni Peptid, Ribozim ya da Abzim Kümelerinin Seçilimi

Bu bölümden esinlenerek geliştirilebilecek fikirlerden biri, yeterli sayıda reaksiyon katalize edilirse, bağlantılı bir katalize edilmiş reaksiyonlar dizisinin kristalize olacağı öngörüsü. Bu hem test edilebilecek bir düşünce hem de önemli pratik sonuçları var: Böylece bir reaksiyon dizisini katalize edebilecek yeni enzimlerin seçilmesi mümkün olabilir.

Şunları ileri sürüyorum: (1) bağlantılı metabolizmaların belirmesi, metabolit başına düşen atom sayısı arttıkça metabolitler arasındaki reaksiyon sayısının mevcut metabolit sayısına oranının artması sonucunda mümkün oluyor ve (2) muazzam sayılara ulaşan reaksiyonların oluşturduğu ağ katalitik olma potansiyeli taşıyan polimerlere kataliz hedefleri sunuyor. Belli bir karmaşıklık düzeyinde, katalize edilmiş dönüşümleri kapsayan bağlantılı ağlar kristalize oluyor. Böyle bir sistemde yapı taşlarını oluşturan yeterince büyük bir bileşik kümesinden herhangi bir hedef bileşiğe (Z) uzanan kısmen farklı çok sayıda yol

uzanacaktır. Bağlantılı bir kataliz yolundan Z'nin sentezinin gerçekleşebilmesi için, Z'ye uzanan özgül bir yolun katalize edilmiş olması gerekmez, gerçekleşmesi mümkün olan çok sayıda yol arasında verimi hiç değilse biraz yüksek olan birinin katalizi yeterli olacaktır.

Böyle bakıldığında, yeterince geniş bir öncül kümesinden, gelişigüzel bir hedef olarak Z bileşiğinin sentezine uzanan bütün bir reaksiyon dizisini katalize eden yeni peptidler, ribozimler ya da *in vitro* klonlanmış abzimler kümesi elde etmenin, aslında Z ile ilişkisi önceden belirlenmiş tek bir reaksiyonu katalize eden bir polimer elde etmekten daha kolay olduğu sonucuna varmak bile varılabilir. Örneğin, belli bir reaksiyonunun kataliz olasılığının $P = 10^{-6}$ olduğunu varsayalım. Bu durumda başarıya ulaşmak için 1 milyon potansiyel katalistin denenmesi gerekecektir. Eğer hedeflenen Z bileşiğine giden yol önceden belirlenmiş L sayıda adımdan oluşuyorsa ve bu arayış Z'ye giden önceden belirlenmiş yolun dizisel inşa yöntemiyle sürdürülecekse, o zaman bu arayışta L x 1 milyon potansiyel katalistin denenmesi gerekecektir. Ellington ve Szostak'ın sonuçları (1990) bu durumda bir organik boyaya bağlanacak tek iplikli bir RNA dizisini bulma olasılığının 10^{-10} olduğunu düşündürüyor. Bir boyaya bağlanmak bir reaksiyonun geçişi haline bağlanmaya benziyor. Bu durumda da özgül bir reaksiyonu katalize eden ribozim işlevi görecek bir RNA dizisini bulma şansı 10^{-10} dolaylarında olabilir. L sayıda reaksiyonu kapsayan bir işlem dizisi için gerekli L sayıda katalisti bulmak için de böyle L sayıda tarama yapılması gerekecektir.

Hedeflenen Z bileşiğinin sentezini gerçekleştirecek L sayıda enzimi kapsayan bir küme inşa etmek yerine, arayış paralel işlemlerle de sürdürülebilir. Gereksinimlere uygun bir yapı taşları kümesinden Z'ye uzanan farklı çok sayıda yol olabilir. Mantıksal açıdan, (1) Z'ye birkaç adım uzaklıktaki yapı taşı öncüllerini kapsayan yeterince geniş bir küme üzerinde çalışarak, yeterli sayıda katalitik peptid, ribozim ya da abzim adayının ***eşzamanlı*** denenmesi, (2) üreyen az sayıda Z'nin saptanabilir olması gerekir. Eğer hedeflenen Z bileşiği saptanabilirse, başlangıçtaki aday enzim karışımını hedeflenen bileşiklerin ürediği alt kümeyle karıştırarak, arzu edilen hedefi giden yolu katalize edecek alt kümeyi saptamak mümkün olabilir.

ÖZET

Bu bölümde katalitik polimerler arasında otokatalitik kümelerin belirişine ilişkin fikirler genişletildi ve organik moleküller arasında bağlantılı kritik üstü metabolik ağların belirişi konusu tartışıldı. Temel fikir yaşamın otokatalitik bir polimer sistemiyle karmaşık bir süreç olarak başladığı ve daha başlangıçtan kesinlikten yoksun kritik üstü bir metabolik ağın şekillendiği görüşü. Böyle bir ağın başlangıçtan itibaren enerji kaynaklarını yakalayarak (fotonların organik moleküllerdeki halka yapılarına çarparak rezonans, pirofosfat, siklik redoks

reaksiyonları ve diğer imkanları harekete geçirmesi sayesinde) eksergonik ve endergonik reaksiyonlar arasında bağlantı kurulmasını sağladığı önerilmektedir. Daha sonra katalitik görev uzayındaki daha küçük yumakları kaplayan daha özgül katalistlere kendi içinde tutarlı bir odaklanmayla seçici basitleştirme artı kataliz inhibisyonunun ortaya çıkması da odaklı kritik altı metabolizmayı doğuracaktır.

Bu hipotez bir bakıma metabolizmaların gen duplikasyonuyla ve başlangıçta üzerinde çalışılan substratların benzerlerini tanımaya yönelik enzim farklılaşmasıyla evrildiklerini düşünen klasik fikrin bir genelleştirilmesi sayılabilir. Bu sayede substratlar arasındaki komşuluk ilişkileri sayesinde bağlantılı katalitik dönüşümler gerçekleşecektir. Böyle genişletildiğinde klasik fikirler organik kimya reaksiyon grafındaki rastgele katalize edilmiş alt graflarda bile, reaksiyonların yeterli bir bölümü katalize edildiği zaman bir tür faz geçişi şeklinde bağlantılı metabolik ağlar ortaya çıkacağını da kabul ediyor. Böylece bağlantılı dönüşümlerin belirişine ilişkin klasik yanıt mantıken zorunlu olmaktan çıkıyor, ama bir proto–metabolizmadaki bağlantılı bağların belirişine yardım etmesi mümkün oluyor.

Seçilimin çoğu zaman üzerinde çalıştığı varlık çeşitlerini değiştirebileceğini, böylece şu ya da bu ölçüde bağıntılı uyumluluk sahaları oluşmasını sağlayabileceğini göz ardı etmemek çok önemli. Ancak metabolizma konusunda bunu başarabilme kapasitesi çok sınırlı, çünkü metabolizmanın bağlantısallık özellikleri organik kimyanın değiştirilemeyecek niteliklerinin bir sonucu. Dolayısıyla, metabolizmanın yinelenen evriminde istatistiksel benzerliklerin ya da tarih dışı evrensellerin var olma ihtimali diğer alanlardan çok daha yüksek olabilir.

Son iki bölümde önerilen görüşler çıplak gen hipoteziyle keskin bir zıtlık oluşturuyor. Sunduğumuz görüşte yaşamın başlangıçtan beri holistik ve kritik ölçüde karmaşık olduğu ileri sürülüyor. Bu görüşe göre yaşam kendi içinde tutarlı bir fenotip olarak kendiliğinden örgütlendi ve bir noktaya kadar genomsuz evrildi. Bununla birlikte, otokatalitik kapanmayı sürdürmede karşılaşılan güçlüklerin evrim kapasitesini ciddi biçimde sınırlandırmış olabilir. Böyle kendiliğinden üreyen bir metabolizmanın RNA ve DNA polimerleriyle birlikte evrilmesinin ve evrim sürecinde genetik kodun ortaya çıkmasının geniş evrim olanaklarına yer açtığı söylenebilir. Bir sonraki bölümde yaşamın kökeni konusunda katı bir şekilde RNA ya da DNA'yı temel alan modelleri, genetik kodun evrimini açıklayan modelleri ve kendiliğinden üreyen otokatalitik metabolizma, replikasyonla kendiliğinden çoğalabilen RNA ve bir kodun birlikte evrilmesini temel alan modelleri inceleyeceğiz.

DOKUZUNCU BÖLÜM

Hiper Döngüler ve Kodlama

Bu bölümde kendi başına kopyalanan çıplak RNA moleküllerinden yaşamın belirmesi fikrinin sunduğu olanaklar ve doğurduğu güçlükler üzerinde daha ayrıntılı duracağız. Önceki bölümlerde tartışılan otokatalitik peptid ya da RNA katalist kümelerinin ve bağlantılı bir metabolizmanın kendiliğinden oluşabileceği fikri, somut olarak gösterilse bile, bu yaşamın başlıca öncüllerinden birinin kalıp kopyalanmasıyla çoğalan DNA ya da RNA olabileceği fikrini göz ardı etmeyi gerektirmez. Yedinci bölüm temelinde kısaca bu bakış açısının önündeki kimyasal engelleri hatırlayalım:

1. Nükleotid bileşenlerinin prebiyotik sentezi hayli zor, bu bileşenlerin bir araya gelmesiyle RNA ya da RNA'nın oluşması daha da zorlu bir süreç.
2. Tamamlayıcı ipliklerin sentezinde yüzey katalisti olarak tek iplikli DNA ya da RNA kullanma girişimlerinde çoğu zaman, komşu nükleotidler arasında var olması gereken 3′–5′ bağının kurulamaması ve bunun yerine 2′–5′ bağının oluşması sorunuyla karşılaşılıyor. Bu sonuncu bağ ise, kararlı bir çift iplikli sarmal oluşumuyla uyumlu değil.
3. Bazı nükleotidlerde ikinci ipliğin kendi etrafında dönüp saç tokaları oluşturması yönünde güçlü bir eğilim var.
4. G ve C'den oluşan tek iplikli RNA daha çok C'den zengindir ve aktive olmuş monomerleri kullanarak daha sonra birinciden ayrılacak ikinci bir iplik oluşturabilir, ama bu ikinci iplik genellikle G'den zengindir ve kalıp işlevi görmeye uygun değildir (Joyce 1987).

Göründüğü kadarıyla bu engeller ürkütücü olabilir, ama bu tek iplikli çıplak RNA ya da DNA'nın ya da bu yakınlarda Orgel (1987) ve Joyce (1987) tarafından ileri sürüldüğü gibi daha basit benzeri bir polimerin bir replikasyon döngüsünde tamamlayıcı kalıp işlevi görmüş olabileceğini çürüten bir kanıt sayılamaz.

HİPER DÖNGÜLERİN MANTIĞI

Replikasyonu mümkün olan çıplak RNA ya da DNA dizilerinden işe başlandığında karşılaşılacak sorunları inceleyen en sistematik çabalar yıllar boyunca Eigen ve Schuster ve çalışma arkadaşları tarafından yürütüldü (Eigen 1971; Eigen ve Schuster 1977, 1978a, 1978b, 1979). Bu araştırmacıların modelinde incelemeye değer bir iç mantık temel alınıyor. Kısaca, Eigen ve Schuster replikasyonla çoğalan tek iplikli RNA çiftlerinde karmaşık genetik bilginin inşa edilemeyeceğini ileri sürüyorlar; Bunun yerine, karmaşık genetik bilginin evrimi için böyle kalıp çiftleri arasındaki döngüsel bağlantılarla bir "hiper döngünün" oluşması gerektiğini düşünüyorlar.

Uyum Başarısı En Yüksek Mutant Yelpazesinin ya da Türümsülerin Seçilimi

Eigen ve Schuster gelişigüzel tamamlayıcı RNA iplik çiftlerinin bildiğimiz baz eşleşmesi yoluyla serbest nükleotidlerden birbirlerinin oluşumunu katalize edici kalıp işlevi gördüklerini varsayarak işe koyuluyorlar. Bunun ardından kalıptan kopyalanmayla çoğalan RNA molekülleri popülasyonunun davranışını analiz eden yazarlar, üçüncü bölümde belirtildiği gibi her bir dizimin kendi tamamlayıcı dizisi aracılığıyla kendi hızında bir replikasyonla çoğaldığını ve replikasyon sürecinin kesinlikten yoksun olması sonucunda belli bir sıklıkla her bir noktada nükleotid değişikliklerinin gerçekleştiğini varsayıyorlar. Böylece her bir dizi bir, iki ya da daha fazla noktada değişikliğe uğramış bir mutantlar yelpazesi doğurabiliyor. Eigen ve Schuster kemostat koşulları olarak sürekli nükleotid ve enerji kaynaklarının akışını ve dizinin her seferinde konsantrasyonuyla orantılı olarak seyrelmesine olanak veren bir taşma hızını temel alıyorlar. Böylece sistem kemostatta monomer ya da polimerlere bağlanmış şekilde, sabit sayıda nükleotidin bulunduğu bir kalıcı hale ulaşıyor. Araştırmacılar daha sonra kemostatta her bir dizinin görece büyüme hızını hesaplıyorlar. Her dizide bu görece hız mutlak replikasyon hızını, seyrelme hızını ve benzer dizilerden mutasyonla dizi oluşumundan izlenen dizinin mutasyonları sonucunda benzer komşular yelpazesine kaybedilenleri *çıkararak* hesaplanan matematiksel terimleri belirliyorlar. Daha sonra her bir dizinin kemostattaki bütün dizilere göre normalleştirilmiş görece büyüme hızı hesaplanıyor. Sonuç olarak, ortamda yalnızca net büyüme hızları ortalama büyüme hızından daha yüksek olan diziler görece bollaşmış oluyor. Aradan belli bir zaman geçtikten sonra kemostatta en hızlı çoğalan diziden ve onun kaçınılmaz mutant bulutundan oluşan bir "türümsü" egemen hale geliyor. İşte bu da replikasyonla çoğalan çıplak genler arasında Darwinci seçilim demek.

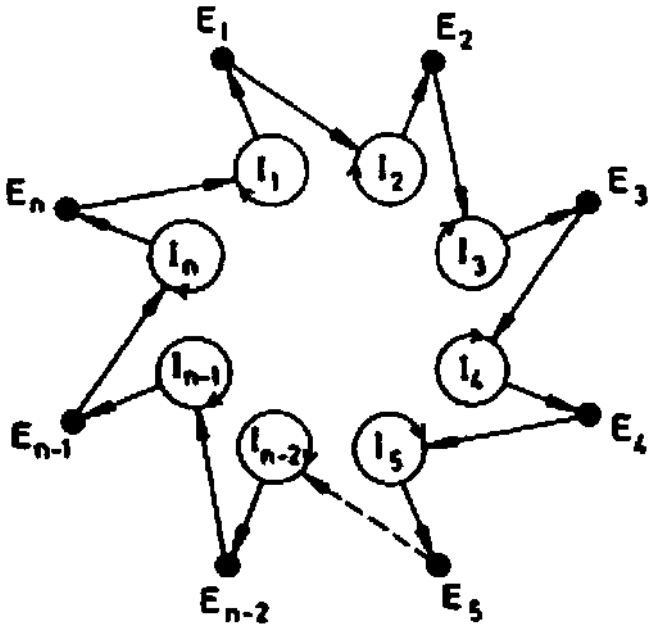
Bir Kez Daha Hata Katastrofu

Bunu ardından, nükleotid dizisinin uzunluğu arttıkça seçilim kuvvetinin replikasyonla çoğalan dizi popülasyonunu en iyi dizinin çevresinde dar bir mutant bulutu oluşacak konuma çekmeye yetmeyeceğini gösterecek mantıklı bir kritik adım geliyor. Üçüncü bölümde anlatıldığı gibi, Eigen ve Schuster popülasyon genetiğine ait klasik bir sonucu yeni bir bağlama genişletiyorlar. N konumda K mutantla en iyi diziden uzaklaşmış bir dizinin uyum başarısının ya da replikasyon hızının mutant olmayan nükleotid sayısıyla orantılı olduğu $[(N - K)/N]$ eklemeli bir model düşünün. Nükleotid başına düşen mutasyon hızının sabit olmasına karşın, polimer uzunluğu (N) arttıkça uyum başarısına orantılı katkı azaldığı için, kritik bir N değerine (N_c) ulaşıldığında karmaşıklığa bağlı bir "hata" katastrofuyla karşılaşılacaktır. Bu polimer uzunluğunun (N_c) ötesinde de en iyi diziyle ilişkili mutant yelpazesi hızla genişler ve popülasyon üyelerinin çoğunun standart en iyi diziyle karşılaştırılabilecek nitelikte çok sayıda mutantı olduğu görülür.

Eigen ve Schuster bu fikri genelleştiriyorlar. Üçüncü bölümde belirtildiği gibi hata katastrofu seçilimin sürebilmesine olanak verecek maksimum bir dizi uzunluğu olduğunu, bunu belirleyenin de nükleotid başına belli bir replikasyon doğruluğu ve mevcut durumda kendisini çevreleyen mutant yelpazesine göre uyum başarısı en yüksek olan "master dizi" için belli bir üstün uyum başarısı düzeyi olduğunu düşündürüyor. Daha uzun dizilerde saklanan bilgi giderek bozuluyor. Bu maksimum uzunluk kabaca nükleotid başına düşen hata oranıyla ters orantılı. Mümkün olan prebiyotik doğrulukla inandırıcı bir tahmin yapmak istersek, bu maksimum uzunluğun dizileri 50 ile 100 nükleotid aralığına kısıtladığını görürüz; bu da uyumlu bir metabolizmanın yeterince büyük bir bölümünü kodlamak için çok yetersiz bir sayı.

Hiper Döngüsel Organizasyon Gereksinimi

Belirleyici önem taşıyan bu sonuç Eigen ve Schuster'i temel önerilerine götürüyor: Herhangi bir kalıp çifti hata katastrofuyla kısıtlandığında bu katastrofun üstesinden gelebilecek replikasyonla çoğalan RNA dizisi sistemleri inşa etmek için, kapalı bir döngüyü farklı kalıp çiftlerini kapsayan bir kümeyle çevreleyip, bunları her bir çift bir sonraki çiftin oluşumunu kolaylaştıracak şekilde bağlantılandırmayı düşünün. Bu durumda önceden otokatalitik olan kalıp çiftleri arasındaki karşılıklı döngüsel bağlar, bu otokatalitik birimlerin bir üst basamakta hiper döngüsel bağlantılar oluşturmasını sağlayacaktır (Şekil 9.1). Ana fikir bu türden karşılıklı bağlantıların karmaşık bir otokatalitik RNA çiftleri sistemine birlikte evrilme fırsatı sunması. Her bir çift hata katastrofuyla kısıtlanıyor, ama *hiper döngünün bütünü kısıtlanmıyor.*



Şekil 9.1 Replikasyonla çoğalan N sayıda RNA dizisi olan $I_1, I_2 \ldots I_N$ birbirleriyle yarışmak yerine, hiper döngü bağlantılarıyla işbirliği yapıyorlar. Bilgi taşıyan her bir I_i bir ilksel katalisti (E_i) kodluyor; bu da bir sonraki dizinin (I_{i+1}) replikasyonunu kolaylaştırıyor. (Eigen ve Schuster'den alınmıştır; 1979)

Yazarların replikasyonla çoğalan kalıp çiftleri ve hata katastrofu temelinde inşa ettikleri mantıksal yapı veri kabul edildiğinde, bu yapının karmaşık genetik bilgi toplamayı güçleştiren sınırlarını aşabilmek için hiper döngüsel bir örgütlenme gerekli olabilir. O halde şu analizleri yapmakta yarar var: (1) Bu tür hiper döngüler yeterince dinamik bir kararlılıkla böyle bilgi toplayacak şekilde davranabilirler mi? (2) Hiper döngüdeki kalıp çiftleri arasındaki bağlantıların ayrıntıları bu kararlılığı nasıl belirliyor? Bu soruları yanıtlamak için, böyle bir hiper döngüde konsantrasyon artışını konsantrasyonun fonksiyonu olarak tanımlayan diferansiyel denklemde herhangi bir dizinin konsantrasyondaki artış hızı bu dizinin konsantrasyonun çıkabileceği en yüksek üstel kuvvete bağlı olarak değişecektir. Buna karşılık, dizinin çoğalma hızı hiper döngüdeki ara bağlantıların ne ölçüde zengin olduğuna bağlı olarak değişecektir. Böyle bir bağımlılık zorunlu, çünkü her bir kalıp çiftinin kendi konsantrasyonundaki artışa katkı yapabileceği yol sayısı hiper döngüde bu çiftten diğer çiftlere uzanarak sonunda bu çifte geri dönen kapalı devre sayısıyla belirleniyor. Hiper döngüde bir çiftin (ya da bir çiftten daha büyük bir alt sistemin) konsantrasyonu

bütünden daha hızlı artarak hiper döngüyü parçalamaksızın bütün dizilerin konsantrasyonlarının dengeli bir şekilde artabilmesi için, hiper döngünün "homojen" olması, yani her bir bileşenin eşit ölçüde zengin bağlantılara sahip olması gerekiyor. Dikkat ederseniz, bir ya da birkaç kalıp çiftini kapsayan bir alt sistem hiper döngünün geri kalanından daha hızlı çoğalma kapasitesine sahip olabiliyor, çünkü aslında her bir çift kendiliğinden replikasyonla çoğalabilen iki tamamlayıcı iplikten oluşan bir otokatalitik döngü.

Gerçekçi Minimum Hiper döngü ve Kompartımanlaşma

Her durumda böyle bir teorinin döngü çevresinde bir iplik çiftini bir sonrakine bağlayan, böylece birincinin ikincinin replikasyonunun katalizine yardım etmesine olanak veren mekanizmanın ne olduğu konusunda bir seçim yapması gerekir. Eigen ve Schuster her bir çiftin bir sonraki çift için özgül bir replikaz işlevi gören bir ürünü olduğunu varsayıyorlar. Ayrıca, bu replikazın bir protein ya da peptid olacağını öngörüyorlar. Böylece hiper döngünün her bir çiftin bir sonraki çiftin replikasyonuna yardım etmek için üreteceği özgül peptidleri hiç değilse kabaca belirlemesi gerektiğini öngörmüş oluyorlar. Daha sonra da bu peptidlerin şu ya da bu şekilde nükleotid dizilerinden peptid replikazlara minimal düzeyde doğru bir şekilde translasyonunu sağlayan bir kodlama işlevi görmelerini öngörüyor olmalılar.

Son olarak, Eigen ve Schuster proto–hücreler şeklinde kompartımanlaşmanın sürecin daha ileri adımlarında gerçekleşmiş olabileceğini varsayıyorlar.

Çıkarılabilecek Bazı Dersler

Eigen ve Schuster'in araştırmaları ciddi ve uzun erimli bir çaba. Önce DNA– ya da–RNA– geliyor görüşünün karşı karşıya olduğu birçok güçlüğü dürüstlükle dile getiriyor ve bunların üstesinden gelme yollarını irdeliyor, ama hepsiyle yüzleşemiyor. Otokatalitik hiper döngünün bütün üyelerinin *tam olarak aynı bağlantısallığa sahip olarak* her birinin aynı hızda çoğalması çok ciddi bir kısıtlama. Ancak Eigen ve Schuster'in varsayımlarını geçerli saydığımızda bile karşımıza çıkan ilk soru şu: Bu teori işe yarıyor mu? Niesert, Harnasch ve Bresch (1981) modelde üç kararlılık sorunu olduğunu bildiriyorlar. Birincisi, tek bir RNA dizisi mutasyon geçirdikten sonra kendi replikasyonunu gayet iyi gerçekleştirebilmesine karşın döngünün bir sonraki üyesini katalize etmeyi başaramazsa, bu dizi sistemin bütününden daha hızlı çoğalacak ve bütün mono nükleotid kaynaklarına el koyacaktır. İkincisi, bir dizi döngüdeki daha uzak bir diziyi katalize ettiğinde kısa devre katastrofu yaşanabilecektir. Bu kısa devrenin hiper döngünün bütününden daha hızlı gelişmesi sonucunda da hiper döngü büzülerek daha az karmaşık bir biçime gerileyebilecektir. Niesert, Harnasch ve Bresch moleküler bileşenlerin konsantrasyonları arttıkça bu sorunların da

arttığını bildiriyorlar. Bu yazarların bulduğu üçüncü kararlılık sorunu da düşük konsantrasyonlarda ters yönde bir katastrofla karşılaşma olasılığı: İniş çıkışlar sonucunda bazı kritik dizilerin konsantrasyonu sıfıra inebilir ve hiper döngü çökebilir. Bu sorunlar hata katastrofunun yol açtığı kısıtlanmaların üstesinden gelmek üzere tasarlanan hiper döngülerin, bu kısıtlamaları yeterince aşacak bir kararlılıkta davranamayabileceğine işaret ediyor.

Bu üç sorun modeli genel olarak geçersiz kılmaya yetmeyebilir. Örneğin, Eigen ve Schuster hiper döngü çevresinde yalnızca pozitif katalitik bağlantıları öngörmüşlerdi. Oysa pozitif ve inhibitör bağlantıların bir arada olması, bağlantılı sistemdeki kısa devreler ve bencil diziler karşısında homeostazik kararlılığı güçlendirebilir ve herhangi bir dizinin konsantrasyonu sıfıra indiğinde sistemin onun yerini bir başka dizinin almasına yetecek bir süre boyunca varlığını sürdürmesine olanak veren tekrarlar sayesinde sistemin kararlılığını da artırabilir. Başlangıçta belirtildiği gibi, hiper döngü modelinde belki de en önemli güçlük gerçekçi bir minimal hiper döngü gereksiniminin inandırıcı olmaması. Teorik çerçevenin *kendi içinden* bakıldığında, özgül replikazlar aracılığıyla böyle karşılıklı bağlantıların eşgüdüm içinde belirişini hayal etmek çok zor. Bütün sağlamlığına rağmen, model sanki bildiğimiz tavuk–yumurta probleminin tuzağına düşüyor. Teorik çerçevenin kendi içinden çıkarabileceğimiz bir olanak da ardışık diziler arasındaki bağlantı faktörlerinin, peptidler yanında başka moleküller de olabilmesi –örneğin, RNA dizilerinin özgül replikazlar olarak işlev görebilmesi. İkinci olanak da, her biri bir kalıp çifti tarafından "yaratıldığı" halde aslında kodlanmış pek az özgüllüğe sahip olan rastgele peptidlerin özgül olmayan replikazlar olarak "bir sonraki" dizi yelpazesini etkileyerek bağlantılı hiper döngüsel bir sistem oluşturması ve bağlantıların üstünkörülüğüne rağmen sistemin birlikte evrilen dengeli bir bütün olarak davranması olabilir. Bu son koşul konsantrasyon denklemlerinde eşit üstel kuvvetlere sahip olabilmek için bütün çiftlerde bağlantıların birbirine eşit olmasını gerektiriyor. Bu durumda bile, eşgüdümlü bir metabolizmanın evrilmesi kolay görünmüyor; kaldı ki teori serbest yaşayan organizmalarda gözlemlenen minimum karmaşıklığı açıklamada tarihsel kazaların ve seçici "işte tam da böyle olmuş" hikayelerinin ötesine geçemiyor.

Rasmussen (1989) hiper döngüsel örgütlenmenin belirişi konusunu esas olarak yedinci bölümde açıkladığımız otokatalitik polimer kümeye benzeyen yeni bir yaklaşımla ele alıyor. Rasmussen kalıptan kopyalanmayla çoğalan RNA molekülü çiftlerini temel alıyor. Bu polimer çiftlerinin her biri bir başka çifti "katalize etme" kapasitesine sahip olabilir. Rasmussen bu katalizleri birinci iplikten ikincisine uzanan rastgele seçilmiş bir ok olarak düşünüyor. Ardından, replikasyonla çoğalan çiftlerden oluşan böyle bir karmaşık sistemde bir tür hiper döngüsel bağlantının belirişi, replikasyonla çoğalan çiftler arasında yönlü bir rastgele grafın nasıl bir yapıda olmasını bekleyebileceğimiz meselesini karşımıza çıkarıyor. Ve katalizle replikasyon olasılığı yeterince yüksekse,

perkolasyon eşiğinin aşılacağı ve her bir RNA çiftinin ağdaki diğer çiftlerin yardımıyla replikasyon yaşadığı bağlantılı ağların oluşacağı düşünülüyor.

Rasmussen'in geliştirdiği görüşün iki sorunu var. Birincisi, elde edilen yönlü graf yapısında genellikle bazı bileşenlerin diğerlerinden daha fazla katalitik girdisi oluyor. Eigen ve Schuster'in belirttikleri gibi, bu durumda böyle diziler hiper döngüdeki diğer bileşenlerden daha hızlı replikasyon yaşayarak döngüyü parçalayacaktır. İkincisi, Rasmussen'in teorisine göre replikasyonla çoğalan her iplik çifti, bir başka polimer çifti için replikasyonu katalize edilecek bir hedef oluşturuyor. Bu durumda RNA iplik çiftleri sayıca arttıkça, katalize edilemeye aday hedef reaksiyon sayısı da tam olarak bu reaksiyonları katalize edebilecek polimer türü sayısıyla orantılı olarak artıyor. Oysa, yedinci bölümde geliştirilen otokatalitik polimer teorisinde reaksiyonların polimerlere oranı polimer uzunluğundaki ve yoğunluğundaki artışa bağlı artıyordu; bu nedenle de otokatalitik polimer modelinde potansiyel katalist başına düşen hedef reaksiyon sayısı çok daha hızlı artıyordu. Dolayısıyla, Rasmussen'in modelinde katalitik kapanmanın belirişi otokatalitik modeldekinden daha zor. Dikkat ederseniz otokatalitik bir sistemde ortaklaşa kendini yeniden üretme sürecinde, Niesert, Harnasch ve Bresch (1981) tarafından saptanan kararlılığı sürdürme başarısızlıkları yaşanmıyor, çünkü sistemin alt bileşenleri kendi başlarına replikasyonla çoğalamıyorlar.

Otokatalitik ve Hiper Döngüsel Sistemlerin Simbiyozu?

Dyson (1985) tarafından vurgulandığı şekliyle, proteinlerin önce geliştiği teorisi yaşamın iki kökeni olabileceğini vurguluyor; buna göre önce replikasyonla çoğalan parazit RNA işgali yaşanmış, ardından da simbiyoz gerçekleşmiş olabilir deniliyor. Bir kez daha belirtmekte yarar var, tek iplikli RNA *bağlanma* reaksiyonlarında katalist işlevi görebiliyorsa ve bu kataliz sayesinde kalıptan kopyalanma yerine otokatalitik bir RNA molekülleri kümesi olabileceğini düşünmek istiyorsak, o zaman böyle bir RNA molekülleri kümesi otokatalitik bir peptid kümesiyle aynı evrensel sınıf içinde yer alacaktır. Nitekim pekâlâ otokatalitik karma polimer sistemleri de düşünebiliriz.

Yedinci bölümde otokatalitik bir peptid–RNA sisteminde bir protein ya da ribozim polimerazın evrilmesini pekâlâ düşünebileceğimizi belirtmiştim. Ancak şimdilik, araştırmacıların çoğunluğu gibi kalıptan kopyalamayla gelişigüzel RNA dizisi replikasyonunun mümkün olduğunu varsayalım. Peki, bu durumda otokatalitik polimer sistemlerinin varlığı kararlı bir hiper döngüsel bağlantı oluşmasına nasıl yardım edebilir?

Akla ilk gelen fikri ele alalım. Eğer bir RNA molekülü tarafından oluşturulan bir saç tokası döngüsüne bir peptid bağlanırsa, bu peptid çift iplikli RNA'nın tek tek iplikler şeklinde ayrılmasına yardım edebilir. Günümüzdeki organizmalarda da RNA'nın saç tokası döngülerine bağlanan peptidlerin varlığı

biliniyor. Buna karşılık, bir RNA'nın iki döngüsüne iki peptid bağlanırsa, RNA bunların hareketlerini kısıtlayacak ve bağlanmanın katalizini destekleyecektir. O halde iki yönlü dizi özgüllüğü her durumda otokatalitik bir peptid sisteminin replikasyonla çoğalan RNA sistemiyle birlikte evrilmesini mümkün kılabilecek ve bu tür peptidler RNA dizileri için özgül replikaz işlevi görebilecektir; RNA dizileri de peptidler için şu ya da bu ölçüde özgül katalist işlevi görebilecektir. Daha somutlarsak, iki peptid bir RNA molekülüne bağlanır ve hareketleri kısıtlanırsa, ardından da üçüncü bir peptid bu bağlanmaları katalize ederse, bu işlem, sıklığı konsantrasyonların çarpımıyla değişen bir hacim içinde gerçekleşen iki moleküllü substrat çarpışmalarını, substrat konsantrasyonlarından bağımsız bir molekül içi yeniden düzenlenme olayına dönüştürür. Böyle dönüşümler her zaman reaksiyonu hızlandıracaktır.

Bu tam olarak Eigen–Schuster hiper döngüsüne denk düşmüyor, ama yine de kutlamaya değecek bir evlilik sayılabilir. Birlikte evrilen bir kalıptan kopyalanmayla çoğalan RNA polimer kümesinde metabolik başarıya önemli bir katkı sunuyor. Genel fikrin doğru olması için ayrıntıların da doğru olması gerekmez. Kaldı ki, böyle RNA döngülerine peptid bağlanmasının kodlama yönünde bir adım olabileceği düşüncesi hiç değilse akla uygun. Döngüler birbirlerine ne kadar yakınsa, peptid uçları o kadar iyi kısıtlanacak, böylece bağlanma o kadar hızlı gerçekleşecektir. Kaldı ki, iki peptidin amino ve karboksil uçları döngülere ne kadar yakınsa, görece hareketlilikleri o kadar kısıtlanacak, bunun sonucunda bağlanmaları da o kadar hızlı olacaktır. Böylece (1) birbirine yakın saç tokası döngüleri olan ve (2) peptidlerle karboksil ve amino uçlarına yakın bir noktadan bağ kurarak bu uçların birbirine yakın konumlanmasını sağlayan RNA moleküllerinin seçilim kuvvetleri tarafından destekleneceğini düşünebiliriz.

Genetik kodun evriminde kritik adımlardan biri eş doğrultululuğun başlaması olsa gerek. Yüzey katalisti işlevi gören RNA döngü çiftleriyle işe başlayarak protein ve RNA moleküllerinin hiç değilse kabaca eş doğrultulu ilerlemesi yönünde bir dizi adım atıldığını düşünmek inandırıcı olabilir mi? Bu durumda ilk adım RNA (ya da DNA) replikasyonunu peptidlerin döngülerle özgül bağlantılar kurması gereksiniminden özgürleştirmek olsa gerek. Yani birlikte evrilen protein RNA sisteminin genel bir replikaz –örneğin bir ribozim polimeraz– keşfettiğini öngörmek zorundayız. Bunun ardından döngüleri olan RNA moleküllerinin sistemde var olmaya ve peptidlere bağlanabilmeye devam ettiklerini varsayalım. Bağlı aminoasitleri ya da peptidleri taşıyan böyle döngülerin ortamda serbestçe dolaştıklarını ve tamamlayıcı tek iplikli RNA'ya bağlanmalarına olanak veren bir antikodon taslağına sahip olduklarını kolayca varsayabiliriz. Özgül olmayan tek iplikli RNA'lar bile iki RNA döngüsüyle iki peptide bağlanarak yüzey katalisti işlevi görebilir ve böylece iki peptidin bağlanmasına yardım edebilir. Tamamlayıcı RNA'da yeniden düzenlenen dizinin özgüllüğü döngüleri birbirine yaklaştıracak, böylece birbirine yaklaşan bütün özgül peptid çiftlerinin bağlanmasını kolaylaştıracaktır.

Bu henüz kodlama sayılmaz. Nitekim, böyle birlikte evrilen bir sistemle ilgili en önemli noktalardan biri, bu aşamaya ulaşmak için kodlamanın gerekli olmaması. Eş doğrultululuk yönündeki geçiş herhangi bir RNA döngüsüne bağlı olan (ve artık ilkel transfer RNA sayılabilecek) peptidlerin kısalmasını gerektirir; döngülerle kısa zincirler arasındaki böyle bağlantılar oluşması için, böyle çok kısa peptidlerin bağlanmasını katalize edebilen enzimlerin ortaya çıkması gerekecektir, çünkü peptidlerin kısalması döngüleri tanımalarına ve onlara bağlanmalarına olanak veren özgüllüğü kaybetmelerine yol açacaktır. Yani, tRNA döngülerine çok kısa peptidleri –ve nihayet tek tek aminoasitleri– yükleyecek ilkel sentetazların ortaya çıkması gerekir. Son olarak, tamamlayıcı mesajcı RNA taslağına, uygun tamamlayıcı RNA dizilerinin komşuluk etmesi gerekecektir. Eş doğrultululuk yönünde atılacak bu adımlar da doğru kodlamanın başlamasına öncülük edecektir. (Bedian'ın kodlamayı eş doğrultululukla başlatan çekici modeli aşağıda tartışılacak.)

Maizels ve Weiner (1987) bu tablodan biraz farklı bir görüş ileri sürüyorlar. Bu araştırmacılar mRNA'nın evriminden önce hem tRNA'ların hem de (tRNA'ya aminoasitleri ekleyen) tRNA sentetazların ortaya çıktığını varsayıyorlar. Onlara göre mRNA'nın birbirine komşu olan yüklü tRNA benzeri molekülleri saptayarak peptid sentezine yardım etmesi yerine, yüklü tRNA'ların aminoasitleri, her birinde özgül bir iç kalıp bulunan özgül *peptid ribozomlarına* taşımış olmalılar. Böyle özgül peptid ribozomlarındaki özgül iç kalıp ile yüklü tRNA molekülleri arasındaki baz eşleşmesinin özgül peptidlerin sentezini mümkün kılmış olabileceğini düşünüyorlar. Bu yazarlar ayrıca, peptidil transferaz aktivitesi sayesinde peptid bağı oluşumunu katalize eden bir ribozom proteini izole etme çabalarının sürekli başarısızlıkla sonuçlanmasının, günümüzdeki ribozomların peptid bağı oluşumunu esas olarak aminoasit yüklü tRNA'larla hızlandırdığı hipoteziyle uyumlu olduğunu düşünüyorlar. Gözlerinde iki bağlanma noktası olan ilkel bir ribozom canlandırıyorlar: ribozom peptid bağı oluşturarak dipeptidden daha uzun bir peptid sentezi gerçekleştiriyor ve dipeptidin çözünmesine kadar geçen süre içinde ortama bir tRNA salıyor ve üçüncü bir yüklü tRNA'yla bağlanıyor; bu reaksiyonu ikinci bir peptid bağının oluşumu izliyor. Bu turlar devam ettikçe, aminoasitler kendisi de ilkel ribozoma bağlı olan elde kalan tRNA'ya bağlı olarak giderek büyüyen oligopeptidle peptid bağları oluşturmaya devam ediyorlar. Yazarlara göre aminoasidin tRNA'ya bağlanması aminoasidi peptid bağı oluşturma yönünde aktive ediyor. Sonunda peptidil–tRNA bağının kendiliğinden hidroliziyle peptid serbest kalıyor.

Maizels ve Weiner bu özgül peptid ribozomlarının her birinin işlevsel açıdan yararlı bir homopolimer aminoasit sentezini gerçekleştiriyor olabileceğini ileri sürüyorlar. Kanımca bunun yerine tRNA benzeri ilkel moleküllerin özgül RNA dizilerine aminoasitler ya da küçük homo– ya da heteropolimer peptidler taşıdıklarını, bunların da tıpkı özgül peptid ribozomları gibi otokatalitik bir polimer kümesindeki peptidler arasında peptid bağları oluşumuna yardım et-

tiğini de düşünebiliriz. Bu görüşe göre otokatalitik polimer kümesinde zaten işlevsel oligopeptidler vardı ve kaba tRNA taslağıyla ve ribozom benzeri kaba RNA taslağıyla birlikte evrilerek, başlangıçta bunların her biri diğerinin sentezine yardım ediyordu ve sonunda görevi devralan mRNA kodlama yoluyla yararlı özgül proteinlerin üretilmesini sağladı.

Yaşamın kökeni konusu gelişigüzel spekülasyonlarla dolu bir alan. Dolayısıyla, çok büyük sayıda yeni peptid, aynı zamanda da yeni DNA ve RNA dizileri üretmeye yönelik klonlama yöntemlerini kullanma kapasitesine sahipsem, temel aldığım spekülasyon türlerinin gerçek anlamda soruşturulabileceğini de bilmem gerekir. Bir peptid bir RNA döngüsüne bağlanıyorsa, bu peptid ipliklerden birinde oluşan geçici saç tokası biçimine yatkınlık sonucunda çift iplikli biçimin ipliklerinin birbirinden ayrılmasına yardım edebilir mi? Belli bir RNA döngüsüne bağlanacak bir peptid bulmak ya da özgül bir peptidin bağlanabileceği bir RNA döngüsü bulmak ne ölçüde zor olabilir? Bu özgüllükler neler olabilir? İki peptidin bir RNA molekülü üzerindeki iki saç tokası döngüsüyle birbirine bağlanmasının, peptidlerin bağlanmasını kolaylaştırdığını ileri süren hipotez de test edilebilir. Örneğin, sentez reaksiyonlarını desteklemek amacıyla bu deneyler lipozomların içinde ya da dışında çeşitli plastein reaksiyonu tiplerinde gerçekleştirilebilir. Saç tokası döngüleriyle uygun karboksil ve amino uçlarının yakınlarına bağlanan peptidler arasında uygun bir mesafe olmasının bu katalizi desteklediği gösterilebilir mi? Özgül küçük peptidleri RNA döngülerine bağlayarak yükleme işlevi gören yeni peptidler bulmak mümkün olabilir mi? Genetik kodun evrildiği asıl yolu yeniden hayata geçirmemiz hiçbir zaman mümkün olmayabilir, ama bu kodlamaya giden inandırıcı yolların bulunup bulunamayacağını deneysel olarak test etmeyi umabiliriz.

Anderson–Stein Spin Camı Modeli

RNA temelinde replikasyonla çoğalan bir sistemin nasıl gelişmiş olabileceği üzerine ciddi kafa yoran bir başka kavramsal sistematik irdeleme de Anderson (1983), Stein ve Anderson (1984) ve Rokhsar, Anderson ve Stein (1986) tarafından geliştirildi. Bu yaklaşımda replikasyonla çoğalan tek bir en iyi RNA dizisinin çevresinde tek bir mutant psödo tür yelpazesinin evrilmesi koşuluyla bağlantılı sınırlılıklardan kaçınmak amaçlanıyor. Spin camları da, üçüncü bölümde açıklandığı gibi düzensiz manyetik materyal modelleri (Edwards ve Anderson 1975; Sherrington ve Kirkpatrick 1975; Anderson 1985).

Anderson (1983) ve çalışma arkadaşları (Stein ve Anderson 1984; Rokhsar, Anderson ve Stein 1986) bu evrensellik sınıfına dayanarak, replikasyonla çoğalan farklı çok sayıda lokal optimal diziyle bir RNA polimer sistemi tasarlamaya çalışıyorlar. Temel fikirler hayli basit. Araştırmacıların kafasında kalıba dayalı replikasyonla çoğalan bir RNA var, ama bu RNA'da bazı parçalar birbirleriyle örtüşüyor ve her bir çift iplikli biçimin bir ucundan ya da her iki ucundan

sarkan tek iplikli kuyruklar farklı birçok çift iplikli parçanın birbirlerinin replikasyonuna yardım etmelerine olanak veriyor. Bu teorinin en ciddi boyutu, her bir dizide kararlılığın dizi içindeki nükleotidlerdeki spin camı benzeri rastgele düzenin ayrıntılarına bağlı olması. Bu durumda bir dizi çok kararlıyken, tek bir nükleotidin değişmesiyle diğeri çok daha az kararlı olabiliyor ve ortamda hızla yok ediliyor. Kısacası, spin camı benzeri teori dizi uzayında karmaşık bir kararlılık sahası ortaya çıkmasına neden oluyor. Böylece seçilim üstel olarak artan sayıda lokal uyum başarısı optimumunu etkileme olanağı buluyor ve böylece lokal olarak maksimum uyarlanım gösteren birbirinden çok çok farklı diziler oluşmasını sağlayabiliyor.

Eigen–Schuster modelinden farklı olarak, Anderson–Stein modelinin üstünlüğü kendine özgü karmaşık bir uyumluluk sahası sunması ve evrilebilecek dizi yelpazesinin özgül sonuçlarını incelemeye başlaması. Bununla birlikte Anderson–Stein modelinin iki önemli sınırlılığı var. Birincisi, bu bir çıplak gen modeli olmaya devam ediyor ve bu genlerin bağlantılı bir metabolizmayla bağını kuran bir yol bulunması gerekiyor. Böyle bir bağlantı mekanizmasının tek iplikli RNA'ların katalitik aktivitesinden doğacağını hayal edebiliriz, ama katalitik aktivitesi olan peptidlerin oluşumuna bağlı olması daha inandırıcı olacaktır. Eigen ve Schuster modelinde olduğu gibi burada da asıl mesele, *replikasyonla çoğalan RNA'nın yeterince güvenilir bir bağıntılı peptid sentezini nasıl gerçekleştireceği ve böylece metabolizma oluşturabilecek yeterince güvenilir bir aktif peptid kümesinin RNA sistemiyle birlikte evrilmesinin nasıl sağlanacağı sorularını yanıtlama güçlüğü.* İkinci sınırlılık da modelde kodlama olmadığı gibi, nasıl ortaya çıkacağı da belli değil.

Tıpkı Eigen–Schuster modeli ya da Rasmussen modelinde olduğu gibi, Anderson–Stein modelini de otokatalitik peptid ve/veya ribozim sistemleriyle bir araya getirmek hayli kolay. Bu bölümlerde açıklanan modellerden hiçbiri ayrıntılarda doğru olmadığı için, herhangi biri için savunmacı bir yaklaşım benimsemeye ya da her birinin en iyi önerilerini ve dayanaklarını alma konusunda çekingen davranmaya gerek yok.

KODLAMANIN BAŞLANGICINA İLİŞKİN BEDİAN PARADİGMASI

Kodlama başlangıcının çözülmesi gereken önemli bir problem olduğu okurun pek gözünden kaçmış olamaz. Bu alanda hatırı sayılır boyutlarda literatür var (örneğin, Crick 1968; Woese 1972; Kuhn ve Kuhn 1978) ve yaşamın kökeni alanında sık görüldüğü gibi, bu alanda da olguların ötesine geçilmiş durumda. Ama bu heyecan verici ve dişe dokunur nitelikte olabilecek fikirler bulunmadığı anlamına gelmiyor. Kanımca Bedian'ın kavramsal yaklaşımı (1982) hayli ilginç.

Önce kavram çerçevesini açıklayalım. Daha önce belirttiğimiz gibi, translasyon işlemi aminoaçil/aminoasil sentetazlar aracılığıyla gerçekleşiyor. Bu enzimler aktifleşmiş uygun aminoasidi uygun tRNA molekülüne bağlıyor, bu

tRNA molekülü de tamamlayıcı üç nükleotidli antikodonuyla kendisine denk düşen mRNA'daki kodona bağlanıyor. Hata katastrofu fikri ilk kez dile getirildiğinde, aminoaçil/aminoasil sentetaz enziminin translasyonunda gerçekleşen bir hata sonucunda bu enzime denk düşen tRNA moleküllerinin hatalı yükleneceği fikri temel alınmıştı. Bu hatalar yeni translasyon hatalarına, bu arada diğer aminoaçil/aminoasil sentetazların sentezinde hatalara neden olacaktı. Bu enzimlerdeki hatalar da translasyon hatalarını artıracak ve translasyon kaçaklarına bağlı bir hata katastrofu ortaya çıkaracaktı (Orgel 1963). Sonraki analizler bu nitel betimlemenin hatalı olduğunu gösterdi. Orta derecede translasyon hataları için bir hoşgörü alanı vardı ve bu alanda hatalar çoğalmak yerine giderek yok olma eğilimi gösteriyordu. Bu alanın ya da hata eşiğinin ötesinde, translasyon sistemi gerçekten çöküyor ve bir bozukluk ortaya çıkıyordu. Tam tersine, kodlamanın başlayabilmesi için bu eşiğin aşağıdan aşılması gerekli olabilirdi. Bedian işte bunu açıklıyor.

Bedian'ın fikirlerini anlamak için gerekli kavram çerçevesinin ikinci bölümünde de, kodun kökenine ilişkin birbiriyle yarışan iki güçlü fikir olduğunu anlamak gerekiyor: Bunlar biyokimyasal bir zorunluluğu temel alan fikir –RNA ya da DNA üçlülerinin belli aminoasitlerden yana belli fiziksel afiniteleri olduğu görüşü– ile donmuş bir kazayı temel alan fikir (Crick 1968). İlk görüş yıllar içinde giderek daha az kabul görmeye başladı. Bunun bir nedeni aminoasidin tRNA'ya antikodon noktasından uzak bir noktada bağlanması. Kaldı ki deneylerde güçlü afinite tercihleri saptanamadı.

Bedian (1982) kodonları olan bir RNA sistemiyle tRNA benzeri moleküllere şu ya da bu ölçüde rastgele aminoasit bağlanmasını katalize edebilen peptidlerin birlikte evrilerek bir kodlamış duruma ulaşmasının mümkün olup olmadığı sorusuyla yola koyulmuş. Kalıptan kopyalanmayla çoğalan DNA ya da RNA'nın başlangıçta var olduğunu varsayıyor. Ardından çok güçlü bir başka varsayımla şu ya da bu şekilde eş doğrultulu olarak RNA'dan peptid sentezinin de var olduğunu öngörüyor. Aslında onun varsaydıkları üç nükleotidli kodonlar, ama bu asıl mesele açısından belirleyici önem taşımıyor. Asıl mesele şu: bir RNA molekül kümesinin var olduğunu ve şu ya da bu ölçüde rastgele bir peptid kümesi oluşturduğunu varsayalım. Bu peptidlerin bir bölümünün kaba sentetaz işlevi görebildiğini ve aminoasitleri belli *bir tercih yelpazesine göre* bazı tRNA molekülü çeşitlerine ya da hepsine bağlayabildiğini varsayalım. Bu bütünüyle rastgele bir bağlanmaysa, sistem kodlama yapmayacaktır. Sistemin kodlama yapması için, RNA'nın kodlama dizilerince belirlenen peptidlerin (1) kodlama dizilerini "okuyabilmesi" ve (2) aynı peptidleri üretmek üzere özgül sentetaz işlevi görebilmesi gerekir. Bunun iki taraf açısından da tutarlı bir ilişki olması gerekiyor.

Anlatımı sadeleştirmek amacıyla iki aminoasit tipini ve üç nükleotidli iki kodonu ele alalım. Bu durumda iki kodlanmış düzenleme olanağı var. Birinci kodda aminoasit 1 kodon 1'e ve aminoasit 2 kodon 2'ye atanıyor; ikinci kodda

da aminoasit 1 kodon 2'ye ve aminoasit 2 kodon 1'e atanıyor. Bu dört atamanın hepsi eşit bir olasılıkla gerçekleşirse, bu ortada bir kod yok demektir ve her mRNA rastgele peptid kopolimerleri üretecektir.

Bunun ardından Bedian iki matris oluşturuyor. *S* matrisi her bir peptidin bu dört atamanın her birini gerçekleştirme tercihlerini gösteriyor; *M* matrisi ise her bir mRNA için, mevcut atamalardan birini gerçekleştiren peptidi belirlemek için kaç kod ataması gerektiğini gösteriyor. Yazar bu matrisleri temel alarak ve yüksek özgüllükteki her bir atama için kritik sayıda aminoasit noktası gerektiğini varsayarak, peptid kümesinin ve bu peptidleri kod 1 ya da kod 2'ye göre ya da kodlama olmaksızın iki kodun rastgele karışımı temelinde kabaca kodlayan mRNA'ların ortaklaşa peptid sentezi gerçekleştirme verimini gösteren bağlantılı denklemler elde ediyor. Bedian bu verimlilik ölçütünü seçilim avantajı fikriyle eşitleyerek, böyle bir sistemin çoğu zaman bu kodlanmış durumlardan birine kendiliğinden örgütlenebileceğini gösterme olanağı buluyor. Bir başka ifadeyle, mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan ve translasyon işleminde birbiri ardına sentetaz varyantları ortaya çıktıkça, bunlardan daha verimli olanları seçiliyor. Böylece sistem tepeye doğru tırmanıyor. Sistemin kodlanmış durumlardan birine mi evrileceği, yoksa kodlanmamış kararlı bir durumda mı kalacağı, sentetazların başlangıçtaki tercihlerinin ne ölçüde bütünüyle rastgele olduğuna ve yarı rastgele mRNA türlerinde başlangıçtaki kodon dağılımına göre belirleniyor. Kodlamalı durumların ve kodlamasız durumların hepsi önemli boyutlarda çekim havzalarından besleniyorlar. Bu da, rastgele seçilmiş bir başlangıç durumundan hareket ederek kodlanmış bir duruma rastlama olasılığının hayli yüksek olduğunu düşündürüyor. Tek bir evrimci çaba başarısızlıkla sonuçlanabilir, ama farklı başlangıç durumlarından hareket eden benzeri deneylerde hiç değilse bir kez nihai başarıya ulaşılması mümkün olabilir.

Bedian'ın vardığı ana sonuç özünde bize şunu söylüyor: Elimizde oldukça rastgele ve tRNA benzeri moleküller tarafından kodlanmamış, eş doğrultulu polimerizasyonla sentez edilmiş bir rastgele peptid popülasyonu varsa ve bu peptidler tRNA moleküllerine aminoasit yükleyebiliyorsa, peptidlerin ve altta yatan kodlama yapan mRNA'nın seçilimle tutarlı bir kodlanmış duruma doğru birlikte evrimi mümkün olabilir. Kodun evrilebileceği aminoasit sayısı türünden koşulların ne ölçüde kısıtlayıcı olduğunu ayrıca analiz etmek gerekiyor. Bedian'ın eş doğrultulu sentez ve tRNA benzeri moleküller gibi hayli yüklü varsayımlarla işe başladığına dikkat etmeliyiz. Bununla birlikte, temel aldığı kavram çerçevesi hayli duyarlı ve umut verici. Fiziksel afinite, yanlılıklar ya da donma kazaları türünden fırsatları dışlamıyor, ama peptidlerin ve RNA'nın bir koda doğru birlikte evrimi için yeterli koşulları tanımlamaya çalışıyor.

Bedian'ın analizini apaçık bir nedenle çekici buluyorum: Yazar rastgele yüklenen işlevleri yürüten kaba bir peptid kümesinden nasıl olup da kodlanmış bir durumun evrilebileceğini soran kavramsal problemin tam merkezine parmak

basıyor. Dikkat ederseniz, çok büyük sayıda yeni RNA ve peptid molekülü üretme kapasitesine sahip olduğumuz günümüzde Bedian'ın fikirlerinin doğrudan nasıl test edebileceğimiz üzerine düşünmek için hiç de hayal dünyamızın sınırlarını zorlamamız gerekmiyor.

ÖZET

Bu bölümde, kısaca yaşamın kökenini kalıptan kopyalanmayla çoğalan RNA ya da DNA molekülleri temelinde açıklayan farklı birkaç görüşü özetledim. Eigen ve Schuster, RNA polimerlerinin replikasyonla çoğalabildiklerini ve tek tek hata katastrofları yaşayabildiklerini göz önünde tutarak, bir tür hiper döngüsel bağlantılar kurma yoluyla karşılıklı birbirini katalize ederek replikasyonla çoğalan RNA polimerleri topluluğunun oluşmasını zorunlu görüyorlar. Anderson ve Stein biraz farklı bir yoldan ilerleyerek, doğada birbirinden farklı çok sayıda optimum içeren uyumluluk sahaları arıyorlar. Araştırmacılar bu hedeflerine spin camı benzeri bir polimer kararlılık modeliyle ulaşıyorlar ve bu ikinci ve üçüncü bölümlerde tartışılan *NK* engebeli sahalar ailesine hayli yakın bir model.

Rasmussen'in graf teorisiyle geliştirdiği görüşler, replikasyonla çoğalan RNA polimerlerini kapsayan hiper döngüsel bağlantılı sistemlerin Eigen ve Schuster'in ilk varsayımlarından daha kolay belirmiş olabileceğini düşündürüyor. Tıpkı otokatalitik polimer teorisinde olduğu gibi, Rasmussen yeterli sayıda RNA polimeri birbirinin replikasyonunu katalize edebilirse, bağlantılı hiper döngüsel ağların belireceğini ileri sürüyor. Bununla birlikte, bu tür birlikte evrilen sistemlerin kararlılığı hayli hassas bir nokta olabilir. Yüksek sayıda katalitik girdisi olanlar daha hızlı replikasyon geçirebilir ve bu durum bağlantılı sistemin çökmesine yol açabilir. Buna karşılık, otokatalitik bir peptid ya da ribozim polimeri sisteminde hiçbir polimerin replikasyonu tek başına gerçekleşmediği için, bu türden kararsızlıklar ortaya çıkmayacaktır; kendiliğinden üreme için hepsinin birlikte ve ortaklaşa var olmaları gerekir. Bu nedenle inandırıcı bir hipotez olarak; peptid ve/veya ribozimleri kapsayan otokatalitik polimer sistemlerinin, kalıptan kopyalanmayla çoğalan RNA sistemleriyle birlikte evrilmiş olabileceği hipotezini araştırdık. Böyle sistemlerin kodlanmış duruma doğru belli ölçüde ilerleme potansiyeli olabileceği görülüyor. Son olarak da, temel probleme parmak basan Bedian'ın rastgele sentetaz aktiviteleri olan peptidlerden ve kısmen rastgele mRNA'lardan oluşan bir sistemin kodlanmış duruma nasıl evrilebileceği zarif tartışmasını gözden geçirdik.

Yaşamın kökenine ilişkin üç bölümde üzerinde durduğumuz konuların ve yaklaşımların genel özelliklerinden biri, karşılıklı etkileşim içindeki polimerleri ve organik molekülleri kapsayan yeterince karmaşık sistemlerde düzenli niteliklerin belirmesi. Bu çok yeni bir konu. Tartışmalarımın ayrıntılarda yanlış olduğu ortaya çıkabilir, ama karmaşık biyokimyasal sistemlerde (1) katalize edilmiş bağlantılı reaksiyon yollarının kristalleşmesi, (2) karmaşık reaksiyon

sistemlerinin dinamik kararlılığı ve (3) katalizin özgüllüğü ve etkililiği arttıkça bu tür sistemlerin giderek seçilimle değişmesi göz önüne alındığında, düzenin belirmesini mümkün kılan henüz araştırılmamış bir potansiyel olduğu açıkça ortada. Burada sunulan teoriler, biyoloji, kimya ve fizik alanında, hatta belki de sosyal bilimlerin diğer alanlarında ve ekonomide yeni bir düşünce ve araştırma çağının yalnızca ilk adımları. Bir sonraki bölümde bu gibi daha geniş kapsamlı konulara gireceğim.

Bu bölümde ve önceki iki bölümde tartışılan fikirlerin temelinde, alışılmış indirgemeci analitik kalıp yerine çeşit çeşit ısrarcı holistik yaklaşımlar ve sentetik bir biyoloji anlayışı yatıyor. Görevimiz *şimdi olanları ayrıntılı olarak anlamakla sınırlanmıyor, şimdi olanların nasıl ortaya çıkmış olabileceği konusunda inandırıcı görüşler geliştirmemiz gerekiyor*. Bu türden teorilerin test edilebilir ve açıklayıcı nitelikte olmasını istiyoruz. Günün birinde evrilen bir otokatalitik bir peptid artı ribozim artı metabolik hiper döngü sisteminin sentezini başarabilirsek, sentetik biyolojinin analitik biyolojiye büyük katkılar yapacağı çok açık. Bu yeni bağlamda "açıklayıcı" teriminin ne anlama gelebileceğini de anlamamız gerekecek.

ONUNCU BÖLÜM

Rastgele Gramerler: İşlevsel Entegrasyon ve Transformasyon Modelleri

Bu bölümde temel aldığım otokatalitik polimer sistemleri modelini genişleterek, biyolojik sistemlerde yeni bir işlevsel entegrasyon, transformasyon ve birlikte evrim modelleri sınıfı geliştirmeye çalışacağım. Ama bu fikirler daha genel bir uygulama alanı bularak, pekâlâ ekonomi, antropoloji, hatta belki de tarih gibi alanlarda ele alınan sosyal sistemlere bile genelleştirilebilir. Bu bölümde işlenen konular ilk adımlar olmanın ötesine gitmiyor. Tartıştığım fikirlerin görünüşteki vaatlerini yerine getirip getirmeyeceğini görmemiz için daha ileri çalışmalar yapılması gerekiyor.

Otokatalitik polimer sistemleri genelleştirilirken, polimerlere sembol dizgiler olarak bakılabileceği temel alındı. Örneğin, protein 20 aminoasit çeşidinden oluşan bir dizgi sayılabilirdi. Enzimlerin proteinler arasındaki bağlanma ve bölünmeleri katalize etme yollarını yöneten kimyasal kurallar bir tür *gramer* sayılabilirdi. Bu gramerde, sembol dizgiler sembol dizgileri etkileyerek sembol dizgiler oluşturuyor. Otokatalitik bir küme bu sembol dizgi uzayında bir tür *ortaklaşa kimlik operatörü işlevi görüyor* ve hiç değilse kendini üretiyor. Bu temel fikirden kalkınarak konuyu *rastgele gramerlere* genelleştirebiliriz. Bu tür her gramer bize hipotetik bir kimyasal yasalar kümesi verecektir. Her biri sembol dizgilerden ve bunların ortak dönüşümlerinden oluşan bir dünya sunacaktır. Böyle sembol dizgileri prebiyotik bir çorbanın polimerleri, bir organizmanın molekülleri, bir ekonominin mal ve hizmetleri, hatta belki de bilişsel bir ağın kavramsal öğeleri ya da kültürel bir sistemin efsanevi öğeleri olarak ele alabiliriz. Aşağıda göreceğimiz gibi, bu durumda dizgilerin dizgileri etkileyerek dizgiler ürettiği sistemlerde belirecek bileşimsel sembol dizgi kümesi çeşitleri de işlevsel entegrasyon, dönüşüm ve birlikte evrim modellerini oluşturuyor.

Karmaşık sistemlerin uyarlanım kapasitelerini araştırırken karşılaşılan genel problemi çözmeye yarayabilecek yaklaşımlardan biri rastgele gramer analizi. Bu problem bu gibi sistemleri entegre eden işlevsel ve dinamik düzeni anlamaya çalışırken karşımıza çıkıyor. *Escherichia coli* kendi dünyasını "biliyor".

Bakteriyle çevresi arasında zengin bir moleküler sinyal alışverişi var. Bakterinin içine giren sinyaller hücre metabolizmasıyla ve hücre içi dönüşümlerle ilişkileniyor ve genellikle hücre varlığını sürdürüyor, çoğalıyor ve örgütlenmiş süreçlerini geleceğe aktarmaya devam ediyor. Aynı şekilde, *E. coli* kolonisi de davranışlarını entegre ediyor. Kararlı bir ekosistemin organizmaları işlevsel bir bütün oluşturuyorlar. Tek tek organizmaların işgal ettikleri nişler hep birlikte ortak yaşam gereksinimlerinin karşılandığı bir örgü ağ oluşturuyorlar. Ekonomik sistemlerde de benzer özelliklerle karşılaşıyoruz. Ekonomiyi oluşturan mal ve hizmet kümelerinin de birbiriyle bağlantılı dönüşümleri kapsayan bir örgü ağ oluşturduğunu görüyoruz. Her bir kümenin işgal ettiği ekonomik niş o kümedeki üreticilerin yaşamlarını sürdürecek gelir elde etmelerine ve birlikte tanımlanmış bütün gereksinimlerin ortaklaşa karşılandığı bir ağa katkıda bulunmalarına fırsat veriyor. Gerek biyolojik evrim gerekse teknolojik evrim, biraz farklı ya da yepyeni organizmaların, malların ya da hizmetlerin ekolojik ya da ekonomik ağlar örgüsüne entegre olup onu dönüştürmeleri olayı. Ama bu ağ hemen hemen bütün aşamalarda işlevsel iç bütünlüğünü koruyor. Ayrıca, birimlerin yapısı ve aralarındaki bağlantılar ağdaki dönüşümü mümkün kılıyor. Bir ekosistemde ya da bir ekonomik sistemde organizmalar ya da mal ve hizmetler arasındaki etkileşimler ve bağlantılar yeni organizmaların, malların ya da hizmetlerin entegre olabileceği koşulları ve nişleri yaratabiliyor. Ağ kendi dönüşüm olanaklarını kendisi yönetiyor (Kauffman 1988).

Toplum düzleminde rollerin, yükümlülüklerin ve kurumların işlevsel entegrasyonu da buna benziyor. Bu olağanüstü yıllarda Doğu Avrupa'da ve eski Sovyetler Birliği'nde gerçekleşen devrimler insanda sanki Sovyet sistemi, niteliklerinden biri ya da birkaçı ortadan kalkarsa ya da değişirse bütün sistemin hayli farklı ve yine bütün bir başka şeye dönüşmesi kaçınılmaz olan bir entegre bütündü izlenimini doğuruyor. Haziran 1989'da Çin'deki komünist liderler trajik bir kararla Tiananmen Meydanı'nda öğrencilerini öldürmeyi uygun buldular. Liderlerin neden bu kararı verdikleri açık: Öğrenciler daha fazla demokrasi talebiyle gösteri yapıyorlardı ve hükümet bunun sonuçlarının Çin Komünizmini değiştireceğinden korkuyordu. Kısacası, mesele Çinli liderlerin ne yaptığını değil neyi *bildiklerini* anlamak. Çin hükümeti sistemlerinin birkaç özelliğinin değişmesi durumunda bütün yapının sarsıcı bir dönüşüm geçirme tehlikesi olduğunu gerçekten ve derinden biliyorlardı. Peki aslında neyi biliyorlardı?

Biyolojik ve sosyal bilimlerde bu konuları ele almamıza olanak verecek, bırakın bir teorik yaklaşımı, bir yöntem bile yok: İşlevsel bir bütün ne demek ve bileşenleri değiştiğinde bu bütün nasıl değişiyor? Daha önce değindiğimiz gibi, bu soruyu yanıtlarken yeni bir yaklaşımda rastgele gramerlere dayanılıyor. Bu teoride kimyasalları, mal ve hizmetleri ya da kültürel bir ortamdaki rolleri temsil eden sembol dizgiler kullanılıyor. Sembol dizgiler gramerin kurallarına bağlı olarak birbirlerini etkileyerek aynı ya da farklı sembol dizgiler üretiyorlar. Gramer böylece dolaylı yoldan sembol dizgiler arasındaki işlevsel bağlantıları

belirliyor. Hangi dizgi kümelerinin hangi dizgi kümelerini etkileyerek hangi dizgi kümelerini üreteceği tanımlanıyor. Böyle eşlemeler bir proto–organizmadaki molekül türleri arasındaki, bir ekosistem popülasyonundaki organizmalar arasındaki ya da bir ekonominin bağlantılı üretim teknolojileri arasındaki işlevsel bağları gösteriyor. Farklı gramerler mümkün olan farklı kimyaları ya da mümkün olan farklı üretim teknolojilerini modelliyor. Birçok gramerde ortaya çıkan işlevsel açıdan entegre sistemlerin dayanıklı özelliklerini araştırırsak, gramerlerin geniş kapsamlı az sayıda "gramer rejimine" ayrılabildiğini görürüz. Bu dayanıklı özellikleri temel alarak, biyolojik ve sosyal bilimlerde yeni bir entegrasyon ve transformasyon teorisi inşa etmemiz mümkün olabilir. Saptayacağımız özelliklerden biri, bu gibi sistemlerde sembol dizgi çeşitliliğinde sonlu artışla potansiyel açıdan sonsuz artış arasındaki faz geçişleri. Daha önce gördüğümüz gibi, bu faz geçişi pekâlâ yaşamın kökeninde yeterince karmaşık katalitik polimerlerde bir faz geçişinin yatması şeklinde karşımıza çıkabilir. Ekonomik sistemlerde mal ve hizmetlerin belli bir kritik karmaşıklık düzeyine ulaşmasıyla yeni ekonomik nişler kümesine kritik üstü bir patlama yaşama fırsatının doğduğu Sanayi Devrimi gibi durumların temelinde de böyle faz geçişleri yatıyor olabilir, bu da bize üç yüzyıl önce bilimin attığı yeni adımlarla karşımıza çıkan kavramsal patlamayı açıklayan modeller sunabilir.

Bu gibi rastgele gramer modelleriyle beşinci bölümde tartıştığımız türden daha tanıdık dinamik sistemler arasındaki ilişkiyi açıklamamız gerekiyor. Bildiğimiz dinamik modellerde, örneğin Boole ağlarında, her bir değişkenin yorumlanışını yöneten "anlamlar," "bağlantılar" ve "dinamik yasalar," bu değişkenin diğer değişkenlerle bağlantıları ve diğer değişkenler değişirken kendisinin nasıl değiştiği net bir şekilde teorinin dışında tanımlanıyor. Yani, belli bir değişken çiftinin neden bağlantılı olduğunu açıklayan, altta yatan bir teorimiz yok. Yapısını ve denklemlerini bilmek koşuluyla, dinamik sistemin dinamik davranışlarının kendi hal uzayında akışını inceleyebiliyoruz. Bu modellerde değişkenler arasındaki bağlantıların nasıl ortaya çıktığı açıklanmadığı için, bu modeller kolayca işlevsel entegrasyon modeli olarak ele kullanılamıyor. Oysa bunun tam tersine, gramerleri temel alan modeller sembol dizgiler arasındaki özgül bağlantıların açıklanmasına dayanıyor. Böylece, otokatalitik sembol dizgi kümesi gibi bir varlık kendi işlevsel entegrasyonunu *ilan ediyor*! Sistemin üyeleri ortaklaşa *birbirlerini var ediyorlar*. İşte bu anlamda rastgele gramer modelleri gramer kurallarının yapısıyla birbirleriyle bu kurallara göre etkileşime giren sembol dizgi sistemlerinde beliren işlevsel entegrasyon ve transformasyon çeşitleri arasındaki ilişkiyi inceleme olanağı sunuyor.

Bu bölüm üç kısımdan oluşuyor. İlk kısımda, birbirlerine algoritmik dönüşümleri sırasında beliren bazı sonlu ya da sonsuz sembol dizgi küme çeşitleri betimlenecek. İkinci kısımda, bir sayılabilir sonsuz gramer uzayını incelemede başvurulabilecek iki yaklaşım öneriyorum. Bunlardan birinde sonsuz sayıda boyutlu Boole ağları temel alınacak; diğer yaklaşımdaysa rastgele gramerlere

dayanılacak. Üçüncü kısımda biyolojik, nöral ve sosyal bilimlerdeki uygulamalar tartışılacak. Ancak öncelikle bu giriş materyalinin kalan kısmında kısaca Walter Fontana'nın polimer sistemlerindeki otokataliz modellerini "algoritmik kimyaya" [AlChemy] genişleterek elde ettiği çarpıcı otokatalitik sembol dizgi kümesi modellerini ele alacağız.

Fontana'nın Algoritmik Kimyası

Yedinci bölümde otokatalitik polimer kümelerinin belirişini tartışırken, kataliz görevinin gerçekleşmesinin iki temel kuralla mümkün olabileceği üzerinde durmuştuk. En basit kuralda herhangi bir polimerin herhangi bir reaksiyonu sabit bir olasılıkla (*P*) katalize edileceği temel alınıyordu. İkinci kuralda, RNA molekülü modellenmesinin varlığı temel alınıyor ve potansiyel substratlardaki sağ ve sol terminal nükleotidlere uyan belli bir RNA enzim kalıbı gerekiyordu; bu durumda söz konusu RNA dizisi "uyum kuvveti" sayesinde söz konusu reaksiyonu katalize edebilen bir enzim işlevi görebiliyordu. Yaşamın kökenine ilişkin bu modellerde ise sembol dizgilerin dizgiler aracılığıyla dizgilerle eşlenişini betimliyoruz. Yukarıda değindiğimiz gibi, bu eşlemelerin bir tür cebirsel ya da algoritmik dönüşüm olduğunu söyleyebiliriz; bu dönüşümde otokatalitik sembol dizgi kümeleri bir nesne kümesi olarak kendi kendini etkiliyor ve bir takım ortaklaşa kimlik operasyonları gerçekleştiriyor. Sabit bir kataliz olasılığı (*P*) ve uyum kuvveti kuralları temel alındığında sembol dizgi eylemleri karşısında sembol dizgiler arasında gerçekleşen dönüşümleri belirleyen iki özgül gramer elde ediliyor. Bu durumda bir dizginin diğeri üzerindeki eylemi gramerle belirlendiği ve özyinelemeli eylemler gerçekleştiği için bunlar algoritmik dönüşümler. Fontana dizgileri dizgilerle eşleyerek üçüncü bir gramer geliştirdi.

Walter Fontana (1990) Lisp dilinin öncülü olarak geliştirilmiş, evrensel Turing makineleri kadar güçlü olması hedeflenmiş, lambda–kalkülüs kökenli güçlü bir algoritmik dili ödünç almıştı. Algoritma olarak dizgiler üzerinde işlem yapan dizgiler genel fikrinden yararlanmayı düşünüyordu. Fontana'nın bu hipotetik kimyasında kütlenin korunması gerekli değil. İki dizgi çarpışıyor; bunlardan birincisi girdi olarak ikinciyi etkileyen bir program. Yapı gereği dizgilerin çoğu resmen hem program hem de girdi işlevi görebiliyor. Böylece, dizgiler arasındaki çarpışmaların çoğu ikinci dizgiyi tek bir yeni ipliciğe dönüştürüyor. Fontana rastgele bir dizgi topluluğunun bir "kemostatta" bir araya geldiği bir "Turing gazı" tanımlıyor. Dizgiler arasındaki her üretken çarpışmadan sonra, dizgi sayısı bir artıyor. Seçici koşullar oluşturmak için, dizgilerden rastgele biri atılarak kemostattaki dizgi sayısını sabit tutuluyor.

Fontana üç çeşit sayısal deney gerçekleştirmiş. Bunlardan ilkinde 700 dizgiyi kapsayan bir kümede rastgele çarpışmalarla etkileşime izin veriliyor. İlk başta yalnızca yeni dizgiler üretiliyor, ama zamanla oluşan dizgilerin giderek artan bir bölümü kemostatta kopyaları bulunan dizgiler. Sonunda kendi içi-

ne kapanmış bir dizgi kümesi, *otokatalitik bir küme* beliriyor. Bu ilk deneyler grubunda, otokatalitik kümeye kendini ve başka herhangi bir diziyi kopyalayabilen bir dizilim olan genel bir replikaz egemen. Bu tür bir replikaz kendini ve diğer bütün dizileri kopyalayabilen bir ribozimle aynı molekül. Yedinci bölümde üzerinde durduğumuz replikasyonla çoğalan çıplak genler meselesini hatırlarsak, genel bir replikaz temelinde replikasyonla çoğalan buradaki sistem, kendi başına karmaşık bir metabolizma *inşa etmiyor*. Bu sistem varlığını dizgi uzayındaki basit bir sistem olarak sürdürüyor.

İkinci deneyler kümesinde, Fontana dizgi kopyalamaya izin vermiyor. Ama buna rağmen ortaya *kendi içine kapanmış ortaklaşa otokatalitik dizgi kümeleri* belirdiği gözlemleniyor. Bu kümelerden birinde birbirine dönüşebilen 45 dizgi çeşidi görülmüş. Bu kümeler doğrudan yedinci bölümde tartıştığımız ortaklaşa otokatalitik polimer kümelerinin benzerleri.

Üçüncü sayısal deneyde Fontana evrilen bir kemostata 20 rastgele dizgiden oluşan kümeler ekliyor. Araştırmacı nihai otokatalitik kümenin dışsal tedirgenme olmaması durumunda ortaya çıkacak durumdan farklı olduğunu bildiriyor. Çoğu zaman kararlı bir metabolizma temelinde ortama yeni dizgiler eklendikçe, bu tedirgenmelerin etkisi altında belli belirsiz dizgi türleri ortaya çıkıp kayboluyor.

PÜSKÜRMELER VE OTOKATALİTİK KÜMELER: YENİ BİR DİZGİ TEORİSİNE DOĞRU

İster prebiyotik bir çorbadaki molekülleri olsun, ister bir ekonomideki mal ve hizmetleri ya da farklı birçok durumda gerçekleşen dönüşümleri incelerken olsun, analizin nesnesi olarak sonsuz ikili dizgi kümesini ele almakta yarar olabilir. Bu durumda genel olarak dizgiler ya da dizgi kümeleri dizgiler ya da dizgi kümeleri üzerinde işlem yaparak dizgiler ya da dizgi kümeleri doğuruyor. Aslında bu gibi dönüşümler genellikle bir tür gramer temelindeki eşlemelerden başka bir şey değil. İşlem yapılan dizgi kümesi tek bir küme olabileceği gibi, birden çok küme de olabilir. İşlemi gerçekleştiren dizgi kümesi de bir ya da birden çok küme olabilir.

Genellikle dönüşüm kümesi dizgi kümesinden daha hızlı artıyor. Böylece karşımıza şu genel soru çıkıyor: *Rastgele olan ya da olmayan yoldan birbirinden farklı dizgilerin dizgilere eşlenme çeşitlerinde, hangi dizgi kümesi çeşitleri beliriyor*? Genel olarak gramer aileleri ya da bu gramerleri gerçekleştiren sonlu durum otomatonları üretmenin ve elde edebileceğimiz işlevsel açıdan üretken küme çeşitlerini keşfetmenin yolunu bulmamız gerekiyor. İşte şimdi bu kümelerle ilgili bazı sezgileri ele alacağım ve ardından bir sonraki bölümde mümkün olabilecek gramerler uzayını inceleme yollarını araştıracağım.

Dizgi Kümesi Geometrileri: Püskürmeler, Yıldırım Topları, Mantarlar, Yumurtalar, Filigran Sisler ve Bezelye Çorbaları

Önce püskürmeleri ele alalım. Polimer kümelerinde bir dizginin başka iki dizginin bağlanmasını katalize edebilmesi için, mutlaka her iki dizginin de katalist dizgiden daha uzun olması gerektiğini öngören bir kural hayal edelim. Bu durumda yapı gereği, geri bildirim döngüleri oluşamayacaktır. Katalize edilen bütün dönüşümlerde daha uzun dizgiler oluşacaktır. Püskürmeyi (tıpkı besin kümesi S_0 gibi) *devamlılığını sürdüren bir 'kurucu" dizgi kümesindeki* dizgiler arasında gerçekleşen algoritmik dönüşümler sırasında her bir dizginin yalnızca tek bir ebeveyn dizgi kümesi tarafından ve benzersiz bir yoldan üretildiği bir dönüşüm kümesi olarak tanımlayacağım. Bu tanım yeterli ama gereğinden çok kısıtlayıcı olabilir. Her durumda, bu süreçte hiçbir zaman kendine geri dönmeyen, Püskürme tarzında dizgi üretimi gerçekleşecektir.

Bu Püskürme sonlu ya da sonsuz olabilir.

Şimşek Topunu ise kurucu kümesinden ayrılan ve dizgi uzayında (Püskürme sonluysa) sönümlenene kadar, (Püskürme sonsuzsa) sonsuza kadar serbestçe dolanan bir küme olarak tanımlıyorum. Periyodik ya da neredeyse–periyodik bir Şimşek Topunun başlangıçtaki dizgi kümesine ya da başlangıçtaki dizgi kümesinin yakınına geri dönen bir yörüngede hareket edebileceğini varsayabiliriz. Dizgi uzayındaki yörüngeleri Şimşek Topundaki ardışık dizgi kümeleri olarak tanımlıyoruz; bu yörüngeler periyodik, ışınım tarzında, kaotik ya da ergodik olabilir.

Şimdi de Mantarı tanımlayalım. İlk örneğimiz devamlılığını sürdüren bir besin kümesinde çoğalan otokatalitik bir polimer kümesi. Önce geri bildirim döngüleri bulunmayan bir tür saptan püskürmeyle bir dönüşümler kümesi oluşuyor, ardından geri bildirim döngüleri oluşmaya başlıyor ve Mantarın şapkasını yaratıyor. Mantar aslında devamlılığını sürdüren bir kurucu kümeden kaynaklanan, geri bildirim döngülerine sahip olan bir Püskürme.

Mantarlar işlevsel "ön yükleme" modelleri. İlk akla gelebilecek örneklerden biri, besin kümesinden beslenen sürdürülebilir bir metabolizmayla bağlantılı dönüşümler gerçekleştirebilen otokatalitik bir peptid kümesi olabilir. Takım tezgahlarının teknolojik evrimi de bir başka örnek sayılabilir. Örneğin, ilk aletler kaba taşlardı; sonra taşlar işlenerek daha yararlı aletler geliştirildi, bunlar da toprağı kazarak madenleri çıkarıp madeni aletler yapılmasının yolunu açtı, son gelişme de balta, tornavida ve diğer takım tezgahları için makine parçaları gibi aletlerin üretilmesine olanak veren takım tezgahlarının yaratılması oldu. Avcı–toplayıcılar arasında tarıma geçiş de benzer bir örnek olabilir. Ekonomik ve kültürel evrimde de, organik evrimde de buna benzer birçok örnek bulunabilir.

Püskürmeler gibi, Mantarlar da sonlu ya da sonsuz olabilir.

Şimdi de Yumurtayı ele alalım. RNA dizi uzaylarında yalnızca kendilerini yeniden üreten heksamer ve trimer RNA dizileri (yedinci bölüm) kendi başına

var olan Yumurtalara örnek oluşturuyor. Bunlar bir sapla devamlılığını sürdüren bir kurucu kümeye bağlanmaya ihtiyaç duymaksızın, kendine yeten algoritmik dönüşüm kümeleri. Yumurtada, dizgi gelişigüzel dizgiler yaratabiliyor, böylece diğer dizgilerden ayrı, yalnızca kendini kapsayan kapalı bir kümeye dönüşebiliyor. İzninizle "Yumurta" terimini yalnızca *sonlu kapalı otokatalitik kümeler* için kullanacağım. Değişmeyen sonlu bir Yumurta işlem cebirinde ya da gramerinde bir kimlik operatörü işlevi görerek, işlemler sürecinde dizgiler üzerinde işlem yapan dizgilerin tam olarak ve yalnızca kendilerini üretmesini sağlıyor. Yumurtalar dış dünyadan ayrışmaya olanak veren kendini doğrulayan efsane modelleri, hatta bilimsel kavramsal sistem modelleri olarak işe yarayabilir. Ayrıca bunlardan kültürel kimlik, bütünleşme ve bütünlük modelleri olarak da yararlanılabilir.

Yumurtaların birkaç tipi olabilir. Kendisiyle eşlenen Sabit Yumurtayı gördük. Ancak Yumurtalar dizgi uzayında hareket ederek Gezgin Yumurtalar da yaratabilirler. Sabit Yumurtalar sabit bir sonuç ve dönüşüm kümesiyle sınırlı kalan kapalı otokatalitik kümelere denk düşüyor. Gezgin Yumurtalar Şimşek Toplarına benziyor ama geri bildirim döngüleri var ve dizi uzaylarında çeşitli yollardan bileşimlerini değiştirebiliyorlar. Ayrıca periyodik ya da neredeyse periyodik bir dizi kümesi içinde dolanan Oynak Yumurtalar olabileceğini de düşünebiliriz; bunlar gibi Kaotik Yumurtalar ve Ergodik Yumurtalar da var. Ergodik bir Yumurtadaki dizgi kümesi, Yumurta gezindikçe dizgi uzayında rastgele gezinecektir. Ayrıca, Tüylü Yumurtalar Püskürmelerin ya da Mantarların fırlatıldığı sonlu nesneler olabileceği gibi, üretim kuralları olasılık temelinde harekete geçiyorsa bunlar stokastik fırlatmalar da olabilir. Fontana bu yapılara kararlı bir metabolizma temelinde kararsızca yanıp sönen diğer dizgiler şeklinde rastlamış olabilir.

Sonsuz bir kritik üstü otokatalitik küme olan Filigran Sis bir sapla sürdürülebilir bir kurucu kümeye bağlı olabileceği gibi, Yumurta gibi serbestçe de dolaşabilir. Ama Yumurtadan farklı olarak, Filigran Sisin sınırları yok. Yine de, hiç değilse *bazı dizgilerin hiçbir zaman kümede üretilmemesi anlamında bir sınırlılığı olduğunu* söyleyebiliriz.

Son olarak bir de Bezelye Çorbası var; bu da ilkesel açıdan sonunda gerçekleşmesi mümkün olan bütün dizgileri kapsaması beklenen sonsuz bir küme. Sezgisel açıdan, her bir polimerin her bir reaksiyonu katalize etme şansının sabit olduğu modelle üretilen otokatalitik küme eğer kritik üstü konumdaysa, bu kümenin bir Bezelye Çorbası oluşturacağı söylenebilir. Sonunda dizgilerin hepsi bir dizgi tarafından katalize edilerek oluşacaktır.

İşlevsel Kümelerin Evrimi ve Kararlılığı

Bu kümelerle ilgili ilk akla gelen sorular arasında bunların kararlılıkları ve evrilme kapasiteleri var. Bir Yumurtayı ele alalım. Algoritmik kümede kaç Yumurtalar

bulunabilir? Birkaç adet mi? Çok sayıda mı? Tek mutant varyant tanımını göz önüne aldığımızda, Yumurta, bileşimini oluşturan dizgilerdeki bütün tek mutant çeşitlenmeler karşısında kararlılığını koruyabilir mi? Peki bütün ikili mutant farklılaşmalar karşısında? Yumurtaları çekiciler olarak düşündüğümüzde, diğer herhangi bir Yumurtadan kaçına erişilebilir, bunun için mevcut dizgi kümesinde kaç mutasyon gerçekleşmesi gerekir? Örneğin, Fontana'nın bu soruya yanıt aramaya, sisteme eksojen dizgi ekleyerek başladığını görüyoruz. Bunlardan biri bir Yumurtayı başka bir Yumurtaya dönüştürebilir mi? Benzeri sorular saptanan her yapı çeşidi için de sorulabilir. Bunlar Püskürmeler, Mantarlar ve benzerlerinin "gürültü" karşısındaki kararlılığını ve evrilme kapasitesini değerlendiren sorular. Yedinci bölümdeki konumuza dönersek, bu gibi sistemlerin evrilme kapasitesi genomsuz evrim anlamına geliyor. Görüldüğü gibi, böyle örnekler aşırı dar bir bakış açısı olan DNA kalıp tamamlayıcılığını temel alan kalıtsal çeşitlenme ve seçilimle evrim kapasitesi yaklaşımını can evinden vuruyor.

Dikkat ederseniz, bir Püskürmeden bir diğerine, bir Mantardan diğerine, bir Yumurtadan diğerine ya da Püskürmeden Yumurtaya ya da Yumurtadan Mantara, vb dönüşümler Sovyet ya da Çin siyasal sisteminin kırılgan olduğuna, kendi içinde uyumlu olan yapıdaki birkaç küçük değişikliğin birçok işlevsel bağlantının ya da bu bağlantıların çoğunun değişmesi sonucunu doğuracağına ilişkin sezgilerimize yakınlaşmaya başlıyor.

Karar Verilebilirlik Problemleri

Bazı sorunlarda karar verilemeyebilir. Örneğin, belli algoritmadaki kritik altı ya da kritik üstü bir kurucu dizgi kümesi bu türden bir sorun oluşturabilir. Sezgisel açıdan bu sonlanmayla ilişkili bir problem: Bir algoritma yanıt arayışını sonlandırıyor mu, yoksa sonsuza kadar devam mı ettiriyor? Aynı şekilde, Filigran Sislerde gramerin başlangıçtaki dizgi kümesinden belli bir dizgiyi üretmeyi başaramayacağına formel olarak karar vermek mümkün olmayabilir. Aşağıda ekonomik bir bağlamda dizgileri mallar olarak ele aldığımızda böyle bir formel karar verilemezliğin mantıksal sonucunun ekonomik karar vericilerin sınırlı rasyonalitesiyle ve aynı ölçüde mantıksal bir sonuç olarak eksik piyasalarla uyumlu olabileceğini ileri süreceğim. Bu durumda bu tür modeller bizi neoklasik ekonomi teorisinde değişiklikler yapmaya davet ediyor olabilir.

Çığ Şeklindeki Değişikliklerin Dağılım Boyutları

Otokatalitik polimer kümelerine yeni bir polimerin eklenmesi çok sayıda yeni dizgi oluşmasını ve eskilerin yok olmasını tetikleyebilir. Teknolojik ağa otomobilin girişi atları ve atların donanımında kullanılan ekipmanın çoğunu ağdan kovdu. Fontana sisteme rastgele dizgiler eklediğinde otokatalitik metabolizmanın periferik bileşenlerinden birinde değişme eğilimi görüldü. Bu türden

çığların dağılım boyutları bize ne anlatıyor? Örneğin altıncı bölümde kum yığını modelini ve Bak, Tang ve Wiesenfeld'in (1988) kendiliğinden örgütlenmiş kritiklik kavramını tartışmıştım; kritik durumda kuvvet yasası dağılımıyla ve çok sayıda küçük ve az sayıda büyük çığla karşılaşılıyor. Beşinci bölümde kaosun eşiğindeki Boole ağlarının dağılımında, altıncı bölümde de ortak uyum başarısını optimize eden model ekosistemlerdeki çığların dağılımında benzer bir tabloyla karşılaşmıştık. Bu durumda böyle çığ gibi gelen "hasar" ya da değişikliklerin farklı nesnelerimizde nasıl göründüklerini sorma isteği duyuyoruz. Örneğin, sonlu Püskürmelerde erken evredeki çığlar büyük, geç evredeki çığlarsa küçük olabilir. Ya da çığlar bir Püskürmenin yaşam süresinin hangi evresinde gerçekleştiklerinden bağımsız olarak yaygın bir dağılım da gösteriyor olabilirler. Sabit Yumurtalar ve Gezgin Yumurtalar konusunda da benzer sorular akla geliyor. Belki de kümelerin kritik üstü duruma geçtiği faz geçişinde kuvvet yasası dağılımı geçerli oluyor.

Bu sorular küçük tedirgenmeler karşısında *tarihin duyarlılığı* türünden soruları ele almaya başlamamıza olanak verebilir. Çünkü tarih de belirsiz bir olanaklar kümesinde yaşanan dönüşümlerdir. Aynı şekilde, polimerler dünyasında birlikte evrilen otokatalitik kümelerin evrimi de hem tarihsel kazaları kapsar hem de bir tür entropik olanaklar dünyası arayışıdır.

Dizgi Kümeleri Üzerinde Etkili Olan Dizgi Kümeleri: Makineler Dönüşümlerin Dizgilere Oranını Ayarlarken Kümelenen Dönüşümler

Fontana'nın Turing gazını ele alalım. Bin dizgi rastgele çarpışmalarla birbirleriyle etkileşim içindeler. Bu sistem otokatalitik kümelerle ilgili incelemelerle paralellik gösteriyor. Yüz farklı dizgi tipi bulunduğunu varsayalım. Bu durumda özgül herhangi bir dizginin bu dizgiler aracılığıyla gerçekleşen birbiri ardına beş dönüşüm yaşama şansı düşüktür. Buna karşılık, şimdi de beş çeşit dizgi türünün ardışık yığınlaşmayla bir kompleks oluşturması anlamında bir "makine" düşünelim ve makineyle karşılaşan herhangi bir dizginin ardışık olarak bu beş dönüşümün hepsini yaşadığını varsayalım. Basit dönüşümlerden oluşan bu makine, bize karmaşık bir dönüşümler kümesi sağlayacaktır. Bu gazda 100 çeşit dizgi olduğunu varsaydığımıza göre, bir arada gerçekleşen bu beş kat bileşik dönüşümlerin sayısı $100^5 = 10^{10}$ olacaktır.

Bir yığını tek bir dizgi ya da bir dizgi kümesi üzerinde etkili olan bir makine olarak kullanmanın sonuçlardan biri, makine sayısının tek tek dizgilerden oluşan bir kümeden çok daha fazla olması. Her bir makine bir girdi dizgisi üzerinde çalışarak bileşik bir dönüşüm gerçekleştirdiği için, karmaşık makineler oluşturulması durumunda tek bir makine aracılığıyla dizgilerde gerçekleşen potansiyel dönüşüm oranı artacaktır. Bunun sonucunda da daha karmaşık kritik üstü kümelere faz geçişleri gerçekleşmesini başarmak kolaylaşacaktır.

Bir başka sonuç da beş dizginin bir makinede ardışık eşgüdümünün gerçekleşmesi sonucunda geçerli zaman ölçeklerinin değişmesi. Böylece ilkel dizgilerin bir araya gelerek yığınlar oluşturmasını, yüksek frekanslarda özgül bileşik dönüşümlerine aracılık edecek *makinelerin icat edilmesini* düşünebiliriz. Makinelerin belirişi oluşan işlevsel kümeleri değiştirecektir; bu açık. Bu örnek de *zaman ölçeklerinin önemli olduğunu* gösteriyor. Dizgi kümesinin üyeleri Fontana'nın rastgele çarpışma dinamiklerine benzer bazı dinamiklerle etkileşim kuruyorlar. Dizgi etkileşim olasılıklarındaki değişiklikler hangi bileşik dönüşüm kümelerinin gerçekleşeceğinde ve hangi dizgi kümelerinin doğacağında devasa değişikliklere neden oluyor.

Bu zayıf bir tablo sayılamaz. Ekonomimizdeki makineler gerçekleşmesi mümkün olan başka bir dizi olanak arasında özgül bazı karmaşık nesneler oluşturuyorlar.

Dizgi kümelerinden oluşan bileşik makineler bize aşağı doğru nedensellik modelleri de sunuyorlar. Günümüzde aslan proteinleri trilobit proteinlerinden daha bol, bunun başlıca nedeni de günümüzde bütün bir organizma olarak aslanların trilobitlerden daha bol olması. Aslan proteinlerinin bolluğu aslanların yakın zamanlarda kendi içinde bütün varlıklar olarak başarılarını yansıtıyor. Aynı şekilde, katı atık depolama sahalarındaki piston bolluğu kendi içinde bütün varlıklar olarak motorların yararını ortaya koyuyor. Kendi tarihsel süreçlerinde tek başına ne aslan proteinleri ne de pistonlar bolluk için yarıştılar; bolluk yarışına giren onları içlerinde yuvalayan bütünler.

Bir Kemostattan Bir Çoğuna: Birlikte Evrim ve Faz Geçişleri

Dizgileri üzerinde içeriden çalışan kemostatların farklı birçok yapıda olabileceğini ve kemostatlar arasında dizgi değiş tokuşu yapılabileceğini açıkladıktan sonra, şimdi de modelleri araştırabiliriz ya da birlikte evrimin, biyolojide yarışma, mutualizm ya da simbiyozun ya da ekonomik karar vericiler ya da birimler arasındaki alışverişin belirişini araştırabiliriz. Ayrıca, ortaya çıkan küme çeşitleri –Püskürmeler, Mantarlar ve diğerleri– arasında etkileşim kuran kemostat sayısına bağlı olarak da faz geçişleri yaşanabilir. Bu sayı arttıkça, etkilenen dizgilerin ortaklaşa karmaşıklığı kritik eşikleri aşabilir. Bu geçişler bir ekonomideki, hatta bir entelektüel topluluktaki "atılımlara" model oluşturabilir. Şimdi bunları daha ayrıntılı tartışacağım.

Şimdiye kadar tartıştığımız otokatalitik modeller ve Fontana'nın modeli karıştırmalı bir reaktörde gerçekleşiyordu. Bütün dizgiler bütün dizgilerle etkileşime girebiliyordu. Şimdi bunun yerine bir kemostat ya da kutu kümesini ele alalım. Somutlarsak, her bir kutu sürdürülebilen bir kurucu kümeyle işe başlıyor; bu küme kutunun sürdürülebilen doğal kaynaklarını oluşturuyor. Her bir dizgi kümesi bütünüyle kendi içinde büyüyor. Şimdiye kadar bu bir kemostat içindeki karıştırmalı bir reaktörden başka bir şey değil. Şimdi de bu dizgilerin

bazılarının yalnızca "ihraç malı" olarak üretildiğini varsayalım. İhraç edilen bu dizgiler diğer kutulara geçebilsin. Bu kutular da uzaysal konumlarına göre saptanabilsin ya da bazı dizgiler kutunun yüzeyine bağlanarak adres dizgisi işlevi görsün. Her iki durumda da, çoğul kemostatların icadıyla lokal süreçlerin yaşandığı tek tek bölgeler saptanabilecek ve bu türden diğer bölgelerle birlikte evrilmeleri mümkün olacaktır.

Ele almamız gereken ilk sorular arasında özellikle şunlar var:

1. Sürdürülebilen kurucu kümesi sayesinde her bir kutunun yalnızca sonlu bir Püskürme ürettiğini varsayalım. Dizgiler kutudan kutuya ihraç edilebildiğinde bazıları ya da hepsi daha karmaşık bir aktivite düzeyine yükseliyor olabilir. Örneğin, ortaklaşa sistem sonlu bir Püskürme, sonlu ya da sonsuz bir Mantar, bir Filigran Sis ya da hatta bir Bezelye Çorbası oluşturabilir! Şu noktayı vurgulamak gerekiyor: işbirliği içinde olan bir etkileşim bir sistemi bir tip işlevsel kümeden bir başkasına dönüştürebilir. Özellikle de, belli bir algoritmik dönüşüm kümesini yüksek bir beklentiyle bu geçişlerin her birine yöneltecek kritik bir karmaşıklık düzeyi olabilir. Bu böyleyse, bunlar ne tür eşikler? Örneğin bunlar mal çeşitliliğini genişletemeyen ekonomiler mi, yoksa hızla genişleyebilen ekonomiler mi? Yalıtılmış kültürel sistemlerin diğer yalıtılmış kültürel sistemlerle ya da geniş dünya kültürüyle ilişki kurmasını böyle açıklayabilir miyiz? Rönesans'ın ardından bilimde yaşanan patlamayı böyle açıklayabilir miyiz?
2. Kutular arasında işlevsel entegrasyon konusunu ele alalım. Her bir kutu doğal kaynakları olan bir ülke tipi ya da diğer firmalarla etkileşim içindeki bir firma, hatta belki de entegre bir işlevsel organizma olarak düşünülebilir. Diğer ülkelerden, firmalardan ya da organizmalardan gelen dizgi girdileri her bir kutunun iç dinamiklerinde tedirgenmeye neden olabilir. Bu durumda kutu ölebilir; yani, bir Püskürme ya da diğer bir süreç çökerek sürdürülebilen bir kurucu kümeye ya da şu ya da bu ölçüde sabit bir başka işlevsel kümeye dönüşebilir. İkinci durumda, dış bağlantıları sonucunda iç yapısını değiştiren varlıklar tablosuyla karşı karşıya kalıyoruz. Böylece her bir varlık iç dünyasında diğer kutularla kurduğu bağlantılarla birlikte işbirliği süreçlerinin kararlılıkla sürdürülmesini sağlayabiliyor. Bu belki de bakteri hücreleri arasındaki kararlı sinyal ilişkilerine denk düşüyor ya da belki de, aşağıda daha ayrıntılı inceleyeceğimiz gibi, farklı doğal kaynakları ve farklı teknolojik gelişim tarihleri olan uluslar arasındaki ticari ilişkileri yansıtıyor. Her bir kutunun kurucu kümesi aynı olmak koşuluyla, bu tür bir sistemin farklı birçok çekicisi olabilir mi? Bu sistem ne ölçüde tarihine bağımlıdır? Bu sistem tedirgenmeler karşısında ne ölçüde kararlıdır?

Birlikte evrilen böyle kutular giderek adeta birbirlerini ve birbirlerinin dünyalarını tanımaya başlarlar. Bu sistemlerin ne zaman ve nerede yarışmacı olduklarını ve ne zaman birlikte evrilen mutualizme ulaşarak karşılıklı büyüme hızlarını ya da aynı ölçüde karşılıklı yararlılıklarını optimal düzeye çıkardıklarını ve bunu başarıp başaramadıklarını incelememiz gerekiyor. Nitekim biyolojik ve ekonomik evrimde bu gibi süreçlerin yaşandığından kuşkulanıyorum.

Dinamik Kararlılık ve Bileşimsel Kararlılık

Yukarıda ele aldığımız kümeler –Püskürmeler, Mantarlar, Yumurtalar, Sisler ve Çorbalar– dizgilerin etkileşimde başvurdukları farklı kurallarla ortaya çıkan dizgi bileşimleri konusunu ele alan kavramlar. Ancak, ortaya çıkan bu gibi kümelerin bileşimleri yanında, her dizgi tipinin zaman içindeki "konsantrasyonu" açısından dinamik niteliklerini de incelemek gerekiyor. Örneğin, Yumurtanın kendi bileşimini yeniden üretme süreci, içerdiği dizgilerin başarıyla üretilmesine olanak veren dinamik bir kalıcı halde ya da bir limit döngüde ya da dizgi uzayındaki kaotik bir yörüngede gerçekleşiyor olabilir. Yumurtanın varlığını sürdürebilmesi için diğer bazı yörüngeler de yeterli olabilir. Benzeri soruları Püskürmeler, Sisler ve diğer potansiyel nesneler için de sorabiliriz.

Dizgi sistemleriyle bildiğimiz dinamik sistemler arasında belirleyici önem taşıyan bir fark, ilki belirsiz büyüklükte bir hal uzayında çalışırken, ikincinin sabit bir hal uzayında çalışması. Ele aldığımız işlevsel kümeler, bir bakıma açık bir dizgi hal uzayında evriliyorlar.

SONSUZ BOOLE AĞLARI VE RASTGELE GRAMERLER: DİZGİLERİN DİZGİLERE EŞLENME AİLELERİNİ İNCELEYEN YAKLAŞIMLAR

Püskürmeleri, Yumurtaları, Sisleri ve işlevsel etkileşimleri için, elimizde dizgilerin dizgiler üzerinde etkili olarak dizgiler üretmelerini açıklayan matematiksel algoritmik etkileşim modelleri olması gerekiyor. Sabit bir kataliz olasılığı (*P*) olan otokatalitik bir polimer kümesi, Bagley birlikte araştırdığımız RNA dizgi uyumu kuralı ve Fontana'nın algoritmik kimyası dizgilerin birbirleri üzerindeki etkilerini belirleyen kural seçeneklerinden üçünü oluşturuyor. Bu bölümde sıralı bir düzenle dizgilerin dizgilerle eşlenme yollarının "mümkün olan hepsini" kapsayan kümeyi üretmek için farklı yaklaşımların neler olabileceğini araştırmayı amaçlıyoruz. Aslında bunun sıralı bir düzenle gerçekleştirilmesi mümkün değil, çünkü bu tür eşlenmelerin hepsini kapsayan küme, kendisi üzerinde etkili olarak ikili dizgilerin sonsuz kuvvet kümesini üreten sonsuz uzunluktaki ikili dizgilerin sonsuz kuvvet kümesi. Bu nesneler sınıfı sayılabilir bir sonsuz küme değil. Gerçek sayılarla eşleniyor. Bu nedenle de, bu problemi sıralı bir düzenle ele alan herhangi bir yaklaşım geliştirebilmek için, en azından problemi bazı parametreler ışığında kategorilere ayrılmış bir sayılabilir

sonsuz nesneler kümesine basitleştirmek, böylece giderek artan karmaşıklıkta eşlenmelerin incelenmesini ve bu eşlenmelerin yararlı sınıflara denk düşmesini mümkün kılmak gerekiyor.

Bu çabayla nelerin hedeflendiğini açıkça belirtmekte yarar var. Kanımca dizgilerin ya da dizgi kümelerinin etkilediği dizgilere ya da dizgi kümelerine dizgiler ya da dizgi kümeleri gönderme yoluyla gerçekleştirilen bu tür eşlenmeler birkaç açıdan yararlı modeller oluşturabilir; organizmalardaki moleküler etkileşimler ya da moleküler makineler, ekonomik sistemlerde üretim teknolojileri ve psikolojik, bilimsel, düşünsel ya da kültürel sistemlerdeki kavramsal bağlantılar bu gibi örnekler. Bu aşamada bu alanların hiçbirinde bu türden işlevsel bağlantılarla ilgili ayrıntılı bilgiye sahip olmadığımız açık, ama "gramer uzayının" geniş bölgelerini araştırarak, dizgi kümelerinin her birinde özgül bir gramerle üretilen aynı genel davranışla karşılaşacağımız, oldukça az sayıda "rejim" görmeyi umuyoruz. Bir başka ifadeyle, tıpkı rastgele bağlantılı Boole ağlarının araştırmasıyla karşımıza üç geniş kapsamlı rejim –düzenli, karmaşık ve kaotik rejimler– çıktığı gibi, gramer uzayının araştırmasında da karşımıza geniş kapsamlı az sayıda rejim çıkabilir. Böyle olursa, bu geniş kapsamlı rejimleri biyolojik, ekonomik, kavramsal ya da kültürel sistemlere eşlemeyi umabiliriz. Böylece biyokimyasal, teknolojik ya da düşünsel öğeler arasındaki bağlantıları yöneten fiziği ya da gerçek yasaları ayrıntılı olarak anlamamız gerekmeksizin, bu bağlantıları temsil eden işlevsel bağlantı modellerini elde edebiliriz. Kısacası, uygun evrensellik sınıflarını saptayabiliriz.

Şimdi de bu görevi yerine getirmede başvurulabilecek iki yaklaşımı tartışacağım. İlkinde sonsuzluk potansiyeli taşıyan Boole ağları aracılığıyla dizgilerin dizgilerle eşlenmesi temsil edilmeye çalışılacak. İkinci yaklaşımda gramer uzayının araştırılmasına olanak veren tanımlanabilir parametrelerle rastgele gramerler kullanılması ele alınacak.

Sonsuz Boole Ağları Aracılığıyla Dizgilerin Dizgilere Eşlenişinin Sonsuz Boyutlu Doğal Bir Hal Uzayında Temsil Edilmesi

Dizgilerin dizgilerle eşlenmesini temsil yollarından biri sonlu ama gelişigüzel boylarda sembol dizgileri kapsayan, sonsuzluk potansiyeli taşıyan hal uzayı. L değerinin sonsuza kadar artabileceği L uzunluğunda ikili dizgileri ele alalım. Bunları iki "monomerle" (0 ve 1) başlayıp, ardından dört "dimere" (00, 01, 10, 11) ..., ardından sekiz trimere, vb geçerek sonsuza doğru sıralayalım. L uzunluğundaki her dizgide, 2^L dizgi tipi bulunuyor. Uzunlukları yine sonsuza kadar artan bu sonsuz dizgi tipi listesi başlangıçtan itibaren 0'ıncı monomerden başlayarak düzenli sıralanabilir. İki sonsuz matris yaratıyoruz. Girdi matrisi olan ilk matriste her sütun özgül bir ikili sembol dizisini ifade ediyor ve sütunlar en sağ sütunda monomerler, solunda dimerler, dimerlerin solunda da trimerler, vb, olacak şekilde sola doğru sıralanarak sonsuza uzanıyor. Böylece girdi

matrisinde var olabilecek her sembol dizgisine bir sütun ayrılmış oluyor. Yanıtı temsil eden ikinci matris, yalnızca girdi matrisinin ayna görüntüsü. Yanıt matrisinde liste soldaki iki sütunda monomerler, onların sağında dört dimer, vb olacak şekilde sağa doğru sıralanarak sonsuza uzanıyor. Girdi matrisinde satırlar, üst satırdan (... 00000) başlayarak var olan ya da olmayan mümkün bütün sembol dizgi tipi kombinasyonlarını kapsıyor. Girdi matrisinde sonsuz sayıda satır oluyor. Bu durumda alt satırlar, (örneğin ... 01100) daha uzun sembol dizgileri temsil ediyor.

Girdi matrisinde her bir satırda 1 değerlerinin konumları dünyanın o halinde hangi dizgilerin bulunduğunu gösteriyor. Yanıt matrisi ise dizgiler dizgi üretmek üzere dizgiler üzerinde işlem yaptıkça, dünyanın bir sonraki haline işaret ediyor. Yapı gereği girdi ve yanıt matrisleri birbirlerinin ayna simetrik örüntülerini oluşturuyorlar; dolayısıyla, her girdi halinden kalkınarak bir sonraki hali okumak için, okuma yönünün girdi matrisinde sağdan sola, yanıt matrisinde de soldan sağa döndürülmesi gerekiyor.

Girdiden yanıta eşleme seçenekleri, dizgi kümelerinin kendisiyle eşlenme seçenekleri. Bu konuda ilerlemek için ilave bazı tanımlara ihtiyacımız var. M^* makinesinin sıralı düzende bir M dizgileri topluluğu olduğunu varsayalım. I^* girdi demetinin de sıralı düzende bir dizgiler kümesi olduğunu varsayalım. M^*'in I^* üzerinde etkili olmasıyla sıralı düzende bir çıktı olarak O^* dizgi kümesini elde ederiz.

Girdi matrisinin her satırında 1 değerinde sonlu sayıda kutu var; bunlar her satırın belli bir uzunluğa kadar uzanan dizgiler dünyasında mevcut olanları ve olmayanları kapsayan ayrı bir kombinasyonu temsil ettiğine işaret ediyor. Bu dizgilerden oluşabilen makine sayısı maksimum belli bir sayıyla –örneğin beşle– sınırlı olabileceği gibi, kapsam dünyanın o halinde var olan sonlu toplam dizgi sayısına kadar genişleyebilir. Maksimum boyuta ulaşan bu son durumdaki makineyi sınırsız olarak nitelendirelim; bu da (daha uzun ve çoğu zaman daha fazla sayıda sembol dizilerin temsil edildiği) sonsuz girdi matrisinde sonraki satırlara doğru inildikçe daha da karmaşık makinelerin inşa edilebileceği anlamına geliyor. Girdi matrisi sıralı düzende yapılandığı için, düzenli dizgi kümelerinin M^* ya da I^* olarak geçerli sayılabilmesiyle ilgili kısıtlamalar nedeniyle her bir makineye ve girdi demetine ayrı bir sayı vermek mümkün olabiliyor. Birazdan, mevcut durumdan bir sonraki duruma belirlenimci bir eşlenmede bu gibi ayrık sayıların nasıl kullanılabileceğini göstereceğim.

Var olabilecek bütün sınırsız makineleri geçerli makineler olarak kapsamayı ya da var olabilecek bütün sınırsız girdi demetlerini geçerli demetler olarak kapsamayı seçmek, ilgilenilen matematiksel bir varlık olarak kendisi üzerinde işlem yapan dizgilerin kuvvet kümesi üzerinde durulduğuna işaret ediyor. Kuşkusuz bu en geniş yorum. Sabit bir dizgi kümesinin var olması durumunda, bu durum dizgilerin birbirleriyle çarpıştığı ve etkileştiği kinetik ilişkilerin *herhangi bir* yorumunda mümkün olan maksimum sayıda dizgiyi üretmemize

fırsat veriyor. (Diğer seçimlerde sonuçlar daha sınırlı. Örneğin, herhangi bir dizginin girebileceği en büyük makinenin oluşan ve çalışılan yegâne makine olduğunu varsaymak isteyebiliriz. Bu durumda, daha büyük makine oluşturabilme kapasitesi daha küçük makinelerin aracılık ettiği dönüşümleri engellerdi.) Oysa bu durumda, geçerli bütün makinelerin var olduğunu ve geçerli bütün girdi kümeleri üzerinde işlem yaparak dönüşümlerini gerçekleştirebildiklerini varsayıyoruz. Bu koşullarda şimdilik en geniş, tam güçte makine ve girdi kümesi yorumunu seçmeyi tercih ediyorum.

Bir dizgi üzerinde işlem yapılır ve dizgi dönüştürülürse, ilk dizginin sistemde kalmaya devam edip etmediğini seçmek zorundayız. Burada benimsediğimiz doğal yorumda dizgilerin kullanıldığını, dönüşerek tükendiklerini varsayıyoruz. (Unutmayalım, kimyada geriye doğru dönüşüm her zaman mümkündür. Ama bu genellikle böyle olmaz.)

Bu varsayımlarla işe başladıktan sonra atılacak adım, mevcut durumdan kalkınarak eşleme yapmak; bu eşlemeyi yanıt sütunundaki bazı Boole fonksiyonları temelinde yapıyoruz. Elimizdeki sistemi ayrık zamanlı, otonom, senkron, potansiyel olarak sonsuz bir otomaton olarak düşünebiliriz. Bu otomatonun dinamikleri bize potansiyel olarak sonsuz bir dizgi uzayında dizgilerin nasıl dizgiler oluşturduğunu söylüyor.

Bunlara ek olarak kurallara uygun ve düzenli bir yoldan sayılabilir bir dönüşümler ailesi oluşturabilmek için üç varsayıma daha ihtiyacımız var:

1. Bu dönüşüm parametrelerini izin verilen en büyük makineler (M^*) ve en büyük girdi kümeleri (I^*) temelinde belirleyebiliriz. Sistemde 1000 dizgi bulunabilsin, ama yalnızca beş ya da beşten az dizgiden oluşan makinelere ya da girdi demetlerine izin verilsin. Girdi matrisinin her bir sırasında, sistemdeki dizgilere denk düşen 1 değerli sonlu sayıda nokta olsun; bunu da N^* ile ifade edelim. Maksimum makine sayısı N^{*5} olsun. Maksimum girdi demeti sayısı da bunun gibi N^{*5} olsun. Bunların çarpımı bize makine ve girdi demeti çiftlerinin maksimum sayısını verecektir. Belirlenimcilik gereğince her bir çift için benzersiz bir sonuç elde edilecektir.
2. Sayılabilirliği sürdürebilmek için, girdi dizgi sayısı verildiğinde çıktı dizgi sayısını sınırlayan bir kurala ihtiyacımız var. Bunu "çıktı serpintisinin" (S^*) limiti olarak adlandıralım. Bu limit bilindiğinde ve girdi satırındaki N^* değeri bilindiğinde, dünyanın bir sonraki halinde var olacak dizgi sayılarının maksimum limitinin ne olacağını da bulabiliriz.
3. Yine sayılabilirliği sürdürebilmek için, maksimum üye sayısı M olan ve girdi demetlerinde maksimum dizgi uzunluğu L olan makineler tarafından üretilen yeni dizgilerin maksimum uzunluğunu, M ve L değerlerindeki artışın sınırlı bir fonksiyonuyla artan sonlu bir değerle kısıtlamayı tercih edebiliriz. Bu durumda, yaşamın kökenini bir besin kümesinden

başlatan bu modelde, her yinelemede, maksimum dizgi uzunluğu iki katına çıkacaktır, çünkü sistemdeki dizgi çiftlerinin birbirine bağlanacağı varsayılmaktadır. İşte bu tür bütün bağlanma seçimleri de üçüncü parametremiz ve bu parametre yanıt matrisinin satırları boyunca aşağı doğru genişleyen bir koni oluşturacak. Bu koni maksimum dizgi uzunluğunun, yalnızca sistemde var olan dizgilerin uzunluğundaki değişiklik hızına bağlı olarak artabileceğini ifade ediyor.

Böylece, dünyanın bir sonraki halinde girdi matrisindeki her satırda var olabilecek maksimum dizgi sayısı kısıtlamalarını ve bu dizgilerin maksimum uzunluk kısıtlamalarını elde ediyoruz. (Parantez içinde dizgi uzunluğu konisinin maksimum genişleme hızıyla herhangi bir girdi halinde herhangi bir toplam çıktı sayısı arasında da bir kısıtlama bulunduğunu belirtelim. Yeni dizgileri kabul etmek üzere ayrılmış uzayda mümkün dizgi sayısının yeterli olması gerekiyor.)

Su Verilmiş Belirlenimci Versiyon: İkili Dizgilerin Sonsuz Kuvvet Kümesinin Kendisiyle Eşlenmesi

İzin verilen bütün dönüşümlerin gerçekleştiği Boole idealleştirmesinde ele aldığımız matematiksel nesne, gerçekte sayılabilir en yüksek sonsuz kuvvet kümesinin kendisiyle eşlenmesidir. Açıklarsak, girdi matrisinin bir satırını ele alalım. Bu satırda N sayıda dizgiyi kapsayan bir küme vardır. Ancak, sıralı düzende dizgi çiftlerini, sıralı düzende dizgi üçlülerini, ..., sıralı düzende n sayıda N dizgiyi kapsayan kuvvet kümesi, tam da bu dizgilerden kalkınarak inşa edilmesi mümkün olan bütün makinelerin kümesi, yani M^*'dir. Bunun gibi, tek tek dizgileri, sıralı düzende dizgi çiftlerini, vb kapsayan kümeler de, gerçekleşmesi mümkün olan girdi demetlerinin kümesi, yani I^*'dir. Bu durumda, N sayıda dizgisi olan makinelere ve demetlere izin verilen durumda I^* ve M^* aynı kuvvet kümesidir. Yukarıda belirtildiği gibi, kendine ait bir numaraya sahip M_i makinesi olan sıralı düzendeki her bir benzersiz dizgi kümesini saptayalım. Aynı şekilde, kendine ait bir numaraya sahip I_i girdi kümesi olan sıralı düzendeki her bir benzersiz dizgi kümesini saptayalım. Bu durumda *ij* sayı çifti benzersiz bir makine girdi çiftidir, bu durumda da daima sabit bir çıktı demeti (O_{ij}) olacaktır. Bu çıktının çıktı serpintisiyle (S) sınırlanacağı açık elbette.

I_N kimliği benzersiz olduğu için –*dünyanın hangi halinde gerçekleştiğinden bağımsız olarak*, dolayısıyla da girdi matrisinin hangi satırında olduğuna bakmaksızın– her bir makine girdi çifti için benzersiz bir çıktı demeti tanımlamak mümkün. Bu da hem belirlenimciliğe, hem de M, I ve S ailesinin kısıtlanmasına olanak veriyor. Makineleri, girdi demetlerini ve çıktı kümelerini oluşturan dizgilerin uzunluk ve sayısı sonlu ve benzersiz her bir makine girdi çifti açısından sınırlı olduğu için, çiftin üretebileceği, *sonlu sayı ve uzunluk-*

taki geçerli bütün çıktı kümelerini oluşturabiliriz. Bu durumda da, (1) maksimum makine, demet ve çıktı serpintisi büyüklükleri ve (2) koni açısını ya da dizgi uzunluğunu yükseltme faktörü ve (3) belirlenimci makine girdi çiftlerini benzersiz çıktı demetleriyle eşleme parametreleri çerçevesinde, sonlu her dizgi kümesinin bütün kendisiyle eşlenme olanaklarını ele alabiliriz. Dolayısıyla, belirlenen bu parametrelerin sınırları içinde, bu sistemler ailesinin mümkün olan bütün dinamik davranışlarını araştırabiliriz.

Tavlamalı Model

Yanıt matrisindeki bu kısıtlamalar nedeniyle, işimize yarayabilecek daha basit bir model olan "tavlamalı" modeli ele alabiliriz. Girdi matrisinin her bir satırı için ve yükseltme, çıktı serpintisi, vb kısıtlamaları için, yanıt matrisinin satırlarını bu kısıtlamalarla uyumlu olarak 1 ve 0 değerleriyle doldurmanın mümkün olduğu bütün yolları düşünün. Her bir yol iyi tanımlanmış bir dizgi kümesinin dizgi kümesine dönüşümüne denk düşüyor ve genişleyen bir karmaşıklık konisi oluşmasına fırsat veriyor. Ancak bu model belirlenimci dinamikleri korumuyor. Bu, sonsuz dizgi kümesinin kendisi üzerinde işlem yaptığı belirlenimci bir gramere doğru *tavlamalı* bir yaklaştırım. Belirlenimcilik söz konusu olmadığını görmek kolay. S1 ... S5 dizgilerini kapsayan, ama ikinci satırda aynı zamanda S6 dizgisi de bulunan iki girdi satırı düşünün. Belirlenimcilik olsa, birinci satırda var olabilecek bütün makineler, girdi demetleri ve dönüşümler ikinci satırda da olurdu, dolayısıyla da dünyanın bu duruma denk düşen bir sonraki halinde de var olurdu. Oysa tavlamalı modelde yanıt satırlarını mümkün olan bütün yollardan doldurmak böyle bir belirlenimciliği güvence altına almıyor. Bunun yerine, bu model, tıpkı beşinci bölümde tartışılan Boole ağlarında kanıtlandığı gibi (Derrida ve Pomeau 1986), istatistiksel özelliklerinin analizi işe yarayabilecek belirlenimci bir dinamiğe tavlamalı bir yaklaştırım.

Püskürmeler, Şimşek Topları, Yumurtalar, Filigran Sisler ve Bezelye Çorbası kavramları gerek belirlenimci tabloda, gerekse tavlamalı tabloda, devamlılığını sürdüren bir kümeyle (Püskürmeler, Mantarlar) ya da "serbest" dinamiklerle (Yumurtalar, Şimşek Topları, Filigran Sisler, Bezelye Çorbası) ilişkili yörüngeleriyle net olarak görülüyor.

Bu sistemler görece kısa ve az sayıda sembol dizgisini ilgilendiren bir başlangıç halinden kalkınarak araştırılan sonsuz Boole ağları olduğu için, *dinamik çekiciler ve düzenli, kaotik ve karmaşık davranışlar* gibi kavramlar bunlar açısından doğrudan geçerli. Ancak sabit bir hal uzayıyla karşılaştırıldığında, burada bunların yanında, sistemi oluşturan dizgi kümeleriyle ve ister Yumurtalar ya da Mantarlar olsun ister Filigran Sisler, bu dizgi kümelerinin dinamik davranışlarıyla, *kompozisyon uzayındaki* çekiciler fikri de söz konusu.

Bu konuyu incelemeye dinamiklerle kompozisyon uzayı arasındaki ilişkinin ne olduğunu tahmin etmeye çalışarak başlayabiliriz. Boole idealleştirmesi

mevcut dizgiler kümesinden bir sonraki kümeye doğru mümkün olan bütün dönüşümler kümesini gösteriyor. Buna karşılık, diğer dinamiklerde bütün makineler ve girdi demeti çiftleri her an birbirleriyle etkileşim kurmadıkları için bütün dönüşümlerin yalnızca bir alt kümesi gerçekleşecektir. Özellikle de, yukarıda belirttiğimiz gibi, tıpkı *cis*–eylemli DNA noktalarına bağlanarak transkripsiyonu engelleyen represör moleküllerde olduğu gibi bizim modelimizde de bir makineyle birleşip onun eylemini güvenilir ölçüde engelleyen bir inhibitör dizginin var olmasını isteyebiliriz. Bu tür dinamikler makinelerin girdilerde olası bütün dönüşümleri indüklemesine izin veren modelden sapıyor. En genel seçenek tercih edilmiş olsa, inhibitör dizginin var olması durumunda, sistemde *hem* dizgisi olmayan makine hem de dizgisi olan makine var olurdu. Bunlardan ilki önceden belirlenmiş dönüşümünü gerçekleştirirdi; ikincisi gerçekleştirmezdi. Değişikliğe uğrayan dinamiklerde, inhibitör dizgi makinenin bütün kopyalarını kullanacak ve gerçekleşecek dönüşümü engelleyecektir. Önemli olan nokta şu: Dönüşümlerin engellenmesine böyle izin vermemiz durumunda, dinamiklerin kaotik, düzenli ya da karmaşık olabileceği.

Sonsuz grafta, graf büyümesi sonucunda sızıntılı bir Yumurta yaratan kazeini ve yayacağı sonsuz ince Püskürmeyi ele alalım. Gerçekten böyle bir sonsuz Püskürme gerçekleşecek mi? *Kompozisyonun araştırılan kümesi doğrudan dinamikler tarafından kontrol altında tutulacaktır.* Örneğin, sistemin dinamikleri sonsuz Püskürmenin tabanındaki bütün dönüşümleri engelliyor olabilir; bu durumda da kabarıp Püskürme yaratacak dizgiler olmayacaktır. Dinamikler düzenli rejimdeyken bu süreci kontrol altında tutmanın kaotik rejime göre daha kolay olduğu açık. Düzenli rejimdeki Yumurtada Püskürme tabanındaki bütün dizgi işlemleri engellenebilir. Oysa kaotik dinamiklerin geçerli olduğu Yumurtada Püskürme tabanındaki dizgi ateşlemelerini önlemek kolay olmayacaktır. Bu da düzenli dinamiklerde kompozisyon kümesinin hangi alt kümesinin gerçekleşeceğini kontrol altında tutmanın daha kolay olacağını gösteriyor. Buna karşın, Boole ağlarında düzenli dinamiklere ulaşmak için değişken başına düşen girdi sayısını ve Boole fonksiyonlarındaki yanlılıkları kontrol altında tutmak gerekir. Her iki kontrolü sürdürmek de *sonlu bir Yumurtada sonsuz bir Mantar, Filigran Sis ya da Bezelye Çorbasına göre daha kolay olacaktır.* Bu son durumlarda, her bir dizginin geri bildirim bağlantılarının kabaca sınırsız olacağı söylenebilir. Dolayısıyla bu sistemlerde kaotik dinamiklerin ortaya çıkma ve mümkün olan kompozisyon kümelerini ayrıntılı olarak araştırma imkanı, düzenli dinamikleri olan sonlu Yumurtalara göre daha fazladır.

Fiziksel sistemlerde sonluluğun kontrol altında tutmak için, kimyasal sistemlerdeki termodinamik ve ekonomilerdeki üretim maliyeti, toplam talep ve bütçe kısıtlamaları gibi başka yolların da bulunduğu açık. Oysa, fikirler, efsaneler, bilimsel buluşlar, kültürel dönüşümler türünden dünyalarda böyle kısıtlamalara yer yok. Bu nedenle, bu gibi algoritmik dizgi sistemlerinin içinden geçtikleri süreçler üzerindeki dinamik kontrolleri yoluyla kendilerine ait

olabilecek kompozisyon kümesi arayışlarını nasıl kontrol altında tuttuklarını incelemek ilginç olacaktır.

Bu sorunun çoğul kemostatlarla ilgili duruma genelleştirilebileceği açık. Bu, bazı dışsal değişkenleri paylaşan bağlantılı bir Boole ağları kümesine eşdeğer bir durum.

Rastgele Gramerler

Sonsuz Boole sistemlerinin yararlı olduğu ortaya çıkabilir, ama rastgele gramerleri araştırmak daha kolay olabilir. Gramerler, alışılmış basit dillerden bağlama duyarsız gramerlere ve bağlama duyarlı gramerlerden özyinelemeli sayılabilir gramerlere kadar geniş bir yelpazeyi kapsıyor. En güçlü gramerlerin evrensel Turing makineleri kadar güçlü oldukları biliniyor. Sembol dizgi çiftlerini kapsayan bir liste ile ifade edilen ve bazı girdi dizgilerinde çiftlerde sağ taraftaki üyenin yerine her seferinde aynı çiftin sol tarafındaki üye geçer kuralıyla yorumlanan bir gramer düşünelim. Bu durumda, (110011) ve (0011) dizileri böyle bir çiftse, belli bir girdi dizgisinden başlayarak, ne zaman (0011) ortaya çıkarsa, onun yerine (110011) geçecektir. İlk dizgide etkili bir şekilde böyle bir dönüşümü gerçekleştirebilmek için gramerdeki sembol dizi çiftleri arasında önceden bir düzen olması, ayrıca bu gibi değişikliklerin nereye kadar sürdürülebileceğini belirleyen bir derinlik sınırı olması gerekir. Örneğin, (0011) yerine (110011) geçirildiğinde ortaya yeni bir (0011) dizisi çıkar. Peki kural buna da uygulanacak mıdır? Uygulanıyorsa, özyineleme o noktada yinelenen değişikliklerle sonsuz bir dizgi yaratacaktır. Uygulanmıyorsa, derinlik sınırlandırılmış demektir. Derinliği sınırlandırmak da, girdi dizgiyle karşılaştırıldığında dönüştürülmüş dizginin uzunluğunun kısalması anlamına gelecektir.

Soldaki üyenin sağdaki bağdaştan daha kısa ya da daha uzun olabildiği sonlu bir çift listesiyle tanımlayabileceğimiz özyinelemeli sayılabilir gramerler, evrensel Turing makineleri kadar güçlüler. Sembol dizgi çifti sayısını, bu dizgilerin uzunluğunu ve sembol dizi karmaşıklığını ayarlama yoluyla, gramerin gücü ve tipik özellikleri de ayarlanabiliyor. Bir diğer "yükseltme" parametresi de değişen sembol dizilerin özgün diziden ne kadar daha uzun ya da daha kısa olduğunu ve bunun her zaman ya da genellikle böyle olup olmadığını belirtmek. Ek bazı kurallarla dizgilerin bölünmesine ya da bağlanmasına izin veriliyor. Kısacası, birkaç basit parametreyi temel alarak gramer uzayının özellikleri belirlenebiliyor. Bunlar temelinde, her bir parametre değerleri kümesinde rastgele gramerleri seçmek ve ortaya çıkan dizgi dinamiklerini incelemek mümkün.

En basit yaklaşım şu: Rastgele gramer olarak rastgele bir dizgi çiftleri kümesini kullanın. Herhangi bir dizgi kümesiyle işe başlayın ve gramer kuralları temelinde her bir dizgi üzerinde işlem yapın. Ama bu durumda dizgiler birbirleri üzerinde çalışmıyorlar.

Albert Wong tarafından önerilen (kişisel iletişim, 1991) ve hem Fontana'nın çalışmasıyla hem de bizim yaşamın kökeni modelimizle yakından ilişkili, daha yararlı bir yaklaşımda da değişikliklerin ve bağlanma ve bölünme işlemlerinin gramerleri tanımlanıyor, ama dizgilerde "enzimatik noktalar" bulunması, böylece gramer işlemcilerini bizzat dizgilerin taşımaları öngörülüyor. Böylece, gramer ab dizgisinin yerine cddcde dizgisinin geçirilmesini öngörüyorsa, ab enzimatik noktası olan bir enzim dizgisi ab noktasıyla eşleşecek hedef dizgiyi arıyor ve eğer bulursa o noktadaki hedef dizginin yerine cddcde dizgisini geçiriyor. Yahut da enzimatik dizgi bu noktalarda dizgi kesim ve yapıştırma işlemlerini gerçekleştiriyor. Açıkça görüldüğü gibi, bu gibi gramerler eşleşme yoluyla tamamlayıcı ya da kimlik olarak pekâlâ ikili dizgilere uygulanabiliyor. Bu tür bir gramer–kimyasında kuralların uygulamasında öncelik sırası ve belli bir noktada özyinelemeli değişikliklerin ya da diğer eylemlerin hangi derinliğe kadar sürdürüleceği konularında kesin seçimler yapılması gerekir.

Enzimatik noktalar fikri genelleştirilerek daha karmaşık makine ve girdi demeti kümeleri de inşa edilebilir. Gerçek proteinler çoğu zaman aynı, hatta ardışık biyokimyasal dönüşümleri gerçekleştiren multimerik enzimler oluşturarak birbirleriyle işbirliği yapabiliyorlar. Bu yapının monomer protein bileşenleri birbirlerini tanıyorlar ve hücre içinde sıralı bir düzende kendi aralarında birleşerek işbirliği içinde hareket eden karmaşık bir enzimatik makine olan protein agregatı oluşturuyorlar. Aynı şekilde, biz de gramer kurallarımızı genişleterek dizgi topluluklarının sıralı bir düzende benzersiz çıktı dizgi kümeleri üretmek üzere kendilerini nasıl birleştireceklerini belirleyebiliriz.

İşlevsel uyarlanımsal sistemlerin belirişini analiz etmede gramerleri kullanmanın çok yararlı bir yöntem olduğu ortaya çıkabilir. Boole idealleştirmesi bir adım sonra ortaya çıkabilecek bütün dizgileri kapsayan kümenin izinden gidilmesini kabul ediyor, ama her bir dizginin kopya sayısının artmasına, inhibitör nitelikte etkileşimlere, dolayısıyla da dizgiler arasındaki yarışmalara, vb kolay kolay izin vermiyor. Buna karşılık, dizgilerin birbirleriyle gramer kurallarına göre etkileşim kurduğu modellerde tam da böyle özellikler kolayca belirebiliyor. Aşağıda bu fikirlerin mutualizm, topluluk yapısı ve ekonomi açılarından önemini tartışırken bu modele geri döneceğim.

Gramer karmaşıklığıyla ortaya çıkan Püskürmelerin, Yumurtaların, Sislerin ve benzerlerinin çeşitliliği arasındaki ilişki asıl analiz edilmesi gereken, merkezi önem taşıyan konu. Bazı noktalar baştan inandırıcı gibi geliyor. Basit bir gramerin sonlu Kümelere, Püskürmelere, Mantarlara ya da Yumurtalara yol açma olasılığı yüksek olabilir. Karmaşık bir gramerin ise yalnızca sonsuz Mantarlara ya da Filigran Sislere yol açabileceğini söyleyebiliriz. Bunların nedenlerini sezgilerimizle açıklayabiliyoruz. Yukarıda belirtildiği gibi, bulunan ilk sonlu otokatalitik kümeler tek iplikli heksamer RNA ve onun iki trimer substratıydı. Baz eşleşmesi yoluyla noktasal tamamlayıcılık bu sistemin önce tam bir tamamlayıcı oluşturmasına, ardından da kendini *dizi uzayına genişlemesi*

gerekmeyen kapalı bir döngü içinde bulmasına yol açıyor. Bu otokatalitik küme iki döngülü ve sonlu bir küme olarak kalabilir. Yapışkan uçlara ve bağlanmaya izin verilirse, daha karmaşık olan bu gramer hiç değilse sonsuz Filigran Sislerin oluşmasına yol açabilir. Şimdi de çok karmaşık bir grameri, otokatalitik kümelerin sabit olasılık kuralını ele alalım. Burada, her bir dizginin herhangi bir reaksiyonu katalize etme olasılığı sabittir. Bu gramerin karmaşık olduğunu söyleme nedenimiz, katalitik etkileşimler belirlendikten sonra her bir enzimin genellikle çok sayıda benzersiz substrat üzerinde etkili olabilmesi. Bunun sonucunda, *P* kadar kataliz olasılığı kuralının geçerli olduğu kritik üstü sistemlerde bütün dizgiler katalize edilmiş olacaktır; dolayısıyla bu sistem bir Bezelye Çorbası yaratacaktır. Göründüğü kadarıyla, sabit bir kurucu kümede gramer ne kadar karmaşıklaşırsa, dizgi oluşumunu sonlu kümelerle sınırlandırmak da o kadar zorlaşabilecektir.

Dizgiler Dizgiler Üzerinde İşlem Yaptıkça Karşılıklı Bilginin Gelişmesi ve Asimptotik Biçimi

Dizgiler belli bir gramer temelinde dizgi üretmek üzere dizgiler üzerinde işlem yaptıkça, giderek üretilen dizgilerdeki sembol dizileri üzerinde kısıtlamaların birikmesi beklenecektir. Yedinci bölümde kısaca belirtildiği gibi, bu gibi kısıtlamalar karşılıklı bilgi adı verilen semboller arası bir ilişki ölçütünde ifadesini buluyor. Aralarında *S* kadar mesafe olan sembol çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi şöyle tanımlanıyor:

$$M(S) = \sum_{ab} P_{ab}(S) \log_2 P_{ab}(S) / P_a P_b$$

Formülde P_a ya da P_b, sembol dizileri kümesinde $a = 1$ ya da $b = 0$ değerlerinin sıklıklarını temsil ediyor; $P_{ab}(S)$ ise a sembol değerinin 1 konumundaki sıklığını ve b sembol değerinin 1 konumundan S mesafedeyken 2 konumundaki sıklığını temsil ediyor. $P_{ab}(S)$ faktörü incelenen sembol diziler kümesinde aralarında S mesafe olan bütün çiftlerin ortalaması alınarak hesaplanıyor.

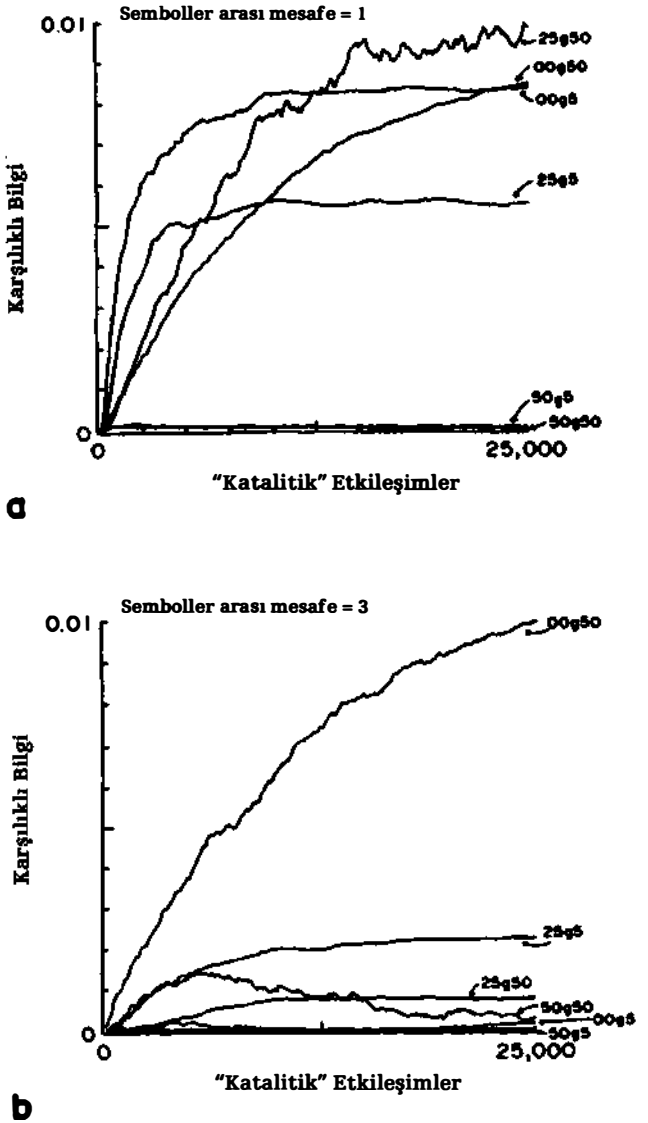
Doğal dil metinlerinde, genellikle S değerindeki artışa bağlı olarak $M(S)$ değeri kuvvet yasasına uygun şekilde azalır (Li 1989). Bu durumda yakınlardaki semboller arasındaki bağlantılar, genellikle uzak sembollerden daha güçlü olma eğiliminde olacaktır.

Şimdi de, 100 birim uzunluğundaki dizgiler arasından her biri rastgele seçilen 1000 ikili dizgiden oluşan bir sistemi ele alalım. Küme rastgele seçildiği için, bütün S değerlerinde noktalar arasındaki karşılıklı bilgi 0 olacaktır. Bu dizgilerin bir kemostatta birbirleri üzerinde işlem yaptıklarını, böylece sistemde her zaman devamlılığını sürdüren 1000 dizgi olduğunu varsayalım. Bu karşılıklı etkileşimler gerçekleştikçe, dizgilerin birbirleri üzerinde işlem yapmalarıyla bağıntılar oluşacak, bu da karşılıklı bilgi birikmesini sağlayacaktır.

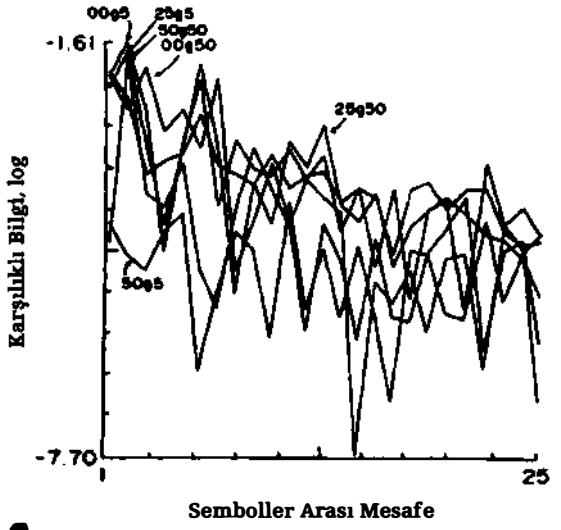
Pennsylvania Üniversitesindeki laboratuvarımda David Penkower'ın yürüttüğü çalışmaların ilk sonuçları bu sistemlerde karşılıklı bilginin başlangıçta 0'a çok yakın olduğunu, etkileşimler gerçekleştikçe gramere bağlı asimptotik bir biçimde biriktiğini gösteriyor. Şekil 10.1 ve 10.2'de bu sonuçların farklı karmaşıklık düzeyindeki gramerlere ait örnekleri görülüyor. Şu nitelikler gözlemleniyor. Bu birikmenin zaman içindeki akışı hayli karmaşık ve aynı gramerdeki farklı ${}_{D}S_{1}$ mesafelerinde ve farklı karmaşıklıktaki gramerlerde birbirinden farklı olabiliyor (Şekil 10.1). Şaşırtıcı bir bulgu, bağıntı oluşumunun zaman içinde mutlaka monoton olmaması. Bazı S değerlerinde karşılıklı bilgi önce artıp sonra azalabiliyor (Şekil 10.1*b*). Karşılıklı bilgi örüntülerinin, gramer dönüşümlerinin sayısına bağlı olarak sonunda asimptotik bir biçim aldığı izlenimi doğuyor. Göründüğü kadarıyla, basit gramerler asimptotik örüntülerine karmaşık gramerlerden daha hızlı ulaşıyor. Komşu semboller arasındaki karşılıklı bilginin daha yüksel bir asimptotik örüntüsü var ve göründüğü kadarıyla S arttıkça kuvvet yasasına göre değil, üstel bir hızla azalıyor (Şekil 10.2*a*). Son olarak da, ortaya çıkan karşılıklı bilgi örüntüleri istatistiksel açıdan yüksek düzeyde anlamlı olabiliyor (Şekil 10.2*b*).

Bu ilk sonuçlar gramerin karmaşıklığı konusunda iki faktörün bilgi verdiğini düşündürüyor: (1) Dizgiler arasındaki etkileşim sayısına göre, bilginin zaman içinde asimptotik biçime ulaşma süreci ve (2) ortaya çıkan asimptotik biçim.

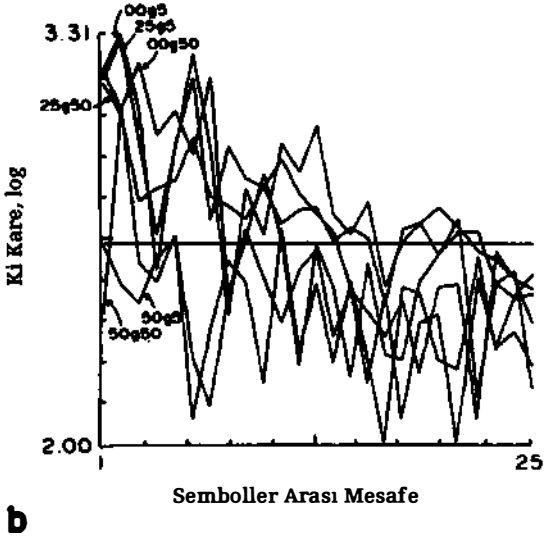
Yedinci bölümde belirtildiği gibi, örneğin 100 birim uzunluğunda rastgele tek iplikli RNA moleküllerin birbirleriyle etkileşime girdiği deneyler düşünülebilir. Eğer bu moleküller (heksamerler ve ribozimler gibi) bağlanma, bölünme ve birleşme reaksiyonlarına aracılık eden özgül noktalarda etkileşime giriyorlarsa, zaman içinde sistemdeki diziler nükleotidler arası mesafenin (S) fonksiyonu ölçüsünde karşılıklı bilgi biriktireceklerdir. Bu hipotez etkileşim sürecindeki RNA dizilerinin PCR amplifikasyonu, klonlama ve dizileme teknikleriyle test edilebileceği anlamına geliyor. Öte yandan, RNA dizileri katalitik eylemlerle birbirlerini etkiledikleri için, gramerlerle ilgili karmaşıklık tahminleri, enzimatik–nokta karmaşıklığına işaret eden kaba genel değerlerdir. Ayrıca, kısa menzilli dizi yanlılıklarının birikmesi kısa menzilli bazı dizilerin bütünüyle rastgele dizilerden çok daha yaygın olduğunu düşündürüyor. Dizi yanlılıkları biriktikçe, belki de bu süreci böyle dizilerin çok sayıda tamamlayıcı diziyle hibridleşme kapasitesindeki artış üzerinden gözlemlemek mümkün olabilir. Karşılıklı bilgi birikimi analizi, başlangıçta rastgele olan polipeptid karışımları ya da kataliz potansiyeli taşıyan diğer polimerler gibi, birbirlerini etkileyen moleküller açısından yararlı olabilir. Böyle bir sistemde RNA ya da peptid polimerlerin uzunluk dağılımı termodinamik faktörlere duyarlı olacaktır. Buna karşılık, göründüğü kadarıyla nükleotidler ya da aminoasitler arasındaki mesafeye göre değerlendirilen karşılıklı bilgi ölçütleri yalnızca RNA ya da peptid dizilerinin birbirleri üzerindeki çalışmalarını belirleyen gramerin karmaşıklık düzeyine duyarlı.



Şekil 10.1 *(a) Gramerin 5 ya da 50 sembol dizgi çiftiyle tanımlandığı rastgele gramerlerde sembol noktaları arasında karşılıklı bilgi birikmesi. Gramer kuralları bağlanma ve bölünmelere aracılık eden bölümün yüzde 50'den yüzde 25'e ve yüzde 0'a kadar değişmesine neden olabiliyor. Şekilde x ekseni sembol dizgiler arasında gerçekleşen toplam etkileşim sayısını veriyor. Sistemde etkileşen sembol dizgi sayısı 1000'e kadar çıkabiliyor. (b) Karşılaştırılan sembollerin komşu olmak yerine aralarında üç birim mesafe olması dışında, (a) ile aynı.*



a



b

Şekil **10.2** *(a) Şekil 10.1'de gösterilen farklı gramerlerde semboller arası mesafeye göre ele alınan ve sembol dizgiler arasında 250 bin etkileşim gerçekleştikten sonra logaritma cinsinden ifade edilen karşılıklı bilgi. (b) Grafik (a)'daki verileri, sembol dizgiler arasında 250 bin etkileşim gerçekleştikten sonra her bir semboller arası mesafenin logaritma cinsinden ki kare değeriyle yeniden veren grafik. Yatay çizgi yüzde 5 istatistiksel anlamlılık düzeyini gösteriyor.*

Stokastik Genelleme

Yukarıdaki belirlenimci bir model. İki şekilde genişletilerek stokastik bir biçim alması sağlanabilir. Birincisi, dizgilerde rastgele bit mutasyonlarının eklenmesi yoluyla aynı temel modelin stokastik versiyonunu elde etmek mümkün. İkincisi, dikkat ederseniz dizgilere gramer kuralları uygulanırken enzimatik araçlar olarak diğer dizgilere başvurulmadığında, bunların otokatalitik polimer kümesi modelindeki enzimsiz kendiliğinden reaksiyonlardan hiçbir farkı kalmıyor. Dolayısıyla, doğadaki kendiliğinden mutasyonlar, aslında bu gibi sistemlerdeki kendiliğinden gramer kuralı uygulamaları sayılabilir. Bu da bize gramer sistemlerini stokastik kılmanın ikinci yolunu gösteriyor. Bu sistemlerin evrilme kapasitesine ilişkin analizlerde, temel gramer modellerinin stokastik versiyonları üzerine çalışmalardan yararlanabilir.

BİYOLOJİK, NÖRAL VE EKONOMİK SİSTEMLERE UYGULAMALAR

Rastgele gramerler ve dizgiler arasındaki etkileşimler sonucunda ortaya çıkan sistemlerin işlevsel etkileşimlerin gerçekleştiği, işlevsel açıdan entegre moleküler, biyolojik, nöral, psikolojik, teknolojik ve kültürel sistem modelleri olmasını umuyoruz. Bu modellerde bir dizgi bir polimeri, bir mal ya da hizmeti, kavramsal sistemin bir öğesini ya da kültürel sistemde bir rolü temsil ediyor. Polimerler üzerinde çalışan polimerler polimer üretiyor; mallar üzerinde çalışan mallar mal üretiyor; fikirler üzerinde çalışan fikirler fikir üretiyor. Amaç, dizgiler üretmek üzere dizgilerin dizgiler üzerinde nasıl çalışacağının örtük yollardan altta yatan gramer tarafından belirlendiği yeni bir model sınıfı geliştirmek, bu üretimi işlevsel bağlantılar olarak yorumlamak ve dizgi sistemlerinde beliren davranışları bu bağlamlarda incelemek. Önce bu tartışmanın biyolojik modeller açısından bazı sonuçlarını ele almak istiyorum.

Carnot'dan Yardım Bekliyoruz: Biyolojik Entegrasyon ve Kendiliğinden Yapılanan Açık Sistemlerin Kritik Altı–Kritik Üstü Faz Geçişine Evrilmesi

Carnot bize denge termodinamiklerini ve bunlara ait genel yasaları verdi ve bunlar istatistiksel mekanik alanına genişletildi. Ancak elimizde dengeli olmaktan uzak sistemlerin davranışına ilişkin hiçbir genel yasa yok. Nitekim, bu türden yasalara ulaşabileceğimizi düşündüren birçok neden var: Bildiğimiz gibi Turing makineleri evrensel hesap işlemleri gerçekleştirebiliyor. Bu da iyi ayrıntılandırılmış *herhangi bir* algoritmayı uygulamaya koyacak bir makine olabileceği anlamına geliyor. Böyle makineler gerçek fiziksel materyallerden yapılabilir ve sistem denge halinden çıkmışsa, madde ve enerjiye açıksa makine algoritmayı uygulayabilir. Bu da denge halinden çıkmış ve düzgün yapılan-

mış fiziksel sistemlerin iyi tanımlanmış herhangi bir davranış dizisini gerçekleştirebilecekleri anlamına geliyor. Bazı hesap işlemlerinde söz konusu hesap işlemini gerçekleştirip sonuçlarını gözlemlemekten daha kısa bir yolu olmadığını biliyoruz. Dolayısıyla, ilke olarak böyle davranışlar için genel yasalarımız, derli toplu daha kısa betimlemelerimiz olamayacağını biliyoruz. Dolayısıyla, denge halinden uzak gelişigüzel sistemlerin davranışlarını açıklayan genel yasaların olamayacağı da açık.

Bununla birlikte, bu sav belirleyici önemde bir önermeye dayanıyor: Denge halinde olmayan sistemi gelişigüzel bir yoldan yapılandıran *biziz*. Yapısal ve mantıksal niteliklerini tanımladıktan sonra, bir sistemin gelişigüzel davranışlar gösterebildiğini görüyoruz. Oysa belki de bunun yerine *kendiliğinden inşa olan* denge halinden uzak sistemlere odaklansak, genel yasalar bulmayı umut edebiliriz. İşte şimdi de işlevsel entegrasyon yasalarına işaret etmek ve denge halinden uzak birlikte evrilen sistemlerin kritik altı ve kritik üstü davranış arasında faz geçişi doğrultusunda evrilmelerinin gerçekten mümkün olabileceğini belirtmek istiyorum.

Otokatalitik polimer sistemlerinin yeryüzündeki ve belki de kozmostaki yaşamın kökeniyle ilişkili olabilecekleri konusunda beslenen ciddi umutların ötesinde, bu modellere gösterilen ilginin bir nedeni de bu sistemlerin bize ilk kez işlevsel bütünlüğün, dolayısıyla da işlevsel entegrasyonun billurlaşmış ifadelerini sunmaları. Elimizde temel nitelikte bir kimyasal etkileşim modelinin olduğu koşullarda otokatalitik bir polimer kümesi belirdiğinde, bu sistem katalitik kapanma gerçekleştirebileceği için kendi içinde uyumlu bir bütün oluyor. Kimyasal etkileşimleri temel alan bir modelde katalitik bir polimer kümesi belirdiğinde bu artık katalitik kapanma gerçekleştirebilen kendi içinde tutarlı bir bütün oluşturacaktır. Temel kimya ve kapanma modeli belli olduğunda her bir polimer ya da monomerin otokatalitik kümenin varlığının devam etmesinde işlevsel bir rol oynayacağı da açık. Farkındaysanız, işlevsel bir dil kullanmaya başlama eğilimindeyiz, hatta bu dili kullanmamız gerekiyor. Bu gereksinim kendiliğinden üreyen böyle bir sistemin herhangi bir polimer bileşene doğal bir "amaç" tanımı atfetmemize olanak verdiğini gösteriyor; bunun, tabii doğal seçilimin yardımıyla varlığını ve başarısını sürdürmeyi hedefleyen otokatalitik kümenin bütünsel amacına hizmet eden bir tanım olacağı açık. Bilinçdışı anlamda böyle bir otokatalitik küme bir faillik odağı oluyor.

Model otokatalitik kümeler işbirlikçi ve yarışmacı etkileşimlerin belirişini incelememize olanak veren doğal test ortamları. Bu gibi sistemlerin birbirleriyle dizgi alış verişini nasıl gerçekleştirebileceklerini belirler belirlemez, bu değiş tokuşlarla nasıl baş ettiklerini kolayca anlayabiliyoruz. Yukarıda değindiğimiz gibi, bu gibi etkileşimler ve bunların her bir küme içindeki sonuçları doğrudan bu sistemlerin birbirlerini tanımaları demek. Bu nitelikleri gramerler üzerinden inceleyerek, gramer yapısının ve etkileşen otokatalitik kümelerin yapısal özelliklerinin birlikte evrilen bağlantılı yapıların belirişini nasıl yö-

nettiğini anlayabiliriz. Model otokatalitik kümelerin birbirinin içsel modelini oluşturma yolları, *E. coli* ve IBM'in kendi dünyalarını bilme yollarına benziyor olabilir. Ayrıca, bu modeller bize biyolojik alemde mutualizm, simbiyoz ve yarışmanın nasıl başladığına ilişkin ipuçları da verebilir.

Beşinci bölümde, bilen ve bilinenin kaosun eşiğine evrildiğini varsayan iddialı hipotezi tartışmıştım. Gerçekten bu hipotezi çok çekici buluyorum. Tıpkı Boole ağları gibi, model otokatalitik sistemler de dinamik davranışları açısından düzenli rejimde, kaotik rejimde ya da karmaşık rejimde var olabilecek paralel–işlemli sistemler. Eğer derinden düzenli ya da derinden kaotik olsalar, bu sistemlerin birbirini izleyen karmaşık moleküler olayların eşgüdümünü sağlamada ve bunlara uyum yapmada güçlük çekmeleri beklenirdi. Bu da bu gibi sistemlerin içsel örgütlenmelerinin kaosun eşiğine evrileceğini düşündürüyor.

Otokatalitik polimer sistemler Boole ağlarını kullanırken karşılaşılan önemli bir kısıtlamanın üstesinden gelmeye olanak veriyor. Bu gibi ağlarda, ikili öğelerin kendi başlarına içsel bir "anlamları" yok. Rastgele gramer modellerinde tam da böyle bir içsel anlam sunuluyor. Aralarındaki etkileşimlerle birbirlerini üreten dizgiler evrilmekte olan sistemde ortak anlamlarını tam da bu işlevsel bağlantılarla ifade ediyorlar. İşte tam da bu anlamda gramer modelleri karmaşık sistemlerde uyarlanıma olanak veren özellikler araştırma çabamızın doğal bir uzantısını oluşturuyor. Sembol dizgiler arasındaki işlevsel bağlantıları yöneten temel "kimya yasalarının" yapısına ilişkin hipotezleri temel alarak, araştırdığımız bu özelliklere ilişkin çıkarsamalar yapabiliriz. İçkin olan anlam bu sistemler birlikte evrilirken açığa çıkıyor.

İşte şimdi de denge halinden uzak *kendi başına inşa olan* açık sistemlerin evrimine ilişkin genel bir yasa adayını destekleyebilecek basit bazı ön fikirleri dile getirmeye sıra geldi: Bu gibi sistemler kritik altı ve kritik üstü davranış arasındaki faz geçişine doğru evriliyor ve birlikte evriliyor olabilir. Böyle bir genel yasa olabileceği fikrinin bile büyüleyici olduğu kanısındayım.

Yaşamın başlangıcından önce yeryüzü açık bir termodinamik sistemdi. Sekizinci bölümde belirtildiği gibi, yer kabuğunun sıvı suyu taşıyabilecek ölçüde soğuması ile 3,8 milyar yıl önce ilk yaşam bulgularının ortaya çıkması arasında geçen 100 milyon yıllık ara dönemde basit organik moleküllerden çok daha üst düzeyde bir çeşitlilikte organik moleküllere doğru bir tür karmaşık kimyasal evrimin gerçekleştiğini varsaymamız gerekiyor. Bu durumda denge halinden uzak bu kimyasal evrimi yöneten yasaları aramak zorundayız. Şimdiden elimizde bazı ipuçları var. Yedinci ve sekizinci bölümlerde, kritik altı – kritik üstü faz geçişini araştırdık. Bir kez organik molekül çeşitliliği gerçekleşip, bu moleküller yeni organik moleküllerin oluşumunu katalize etmeye başlayınca, sistemin kendisi ucu açık bir çeşitlilik patlamasını katalize edebilecek hale gelmiş olabilir. Bu anlamda, açık kimyasal sistemleri *kendilerini genişletebilen sistemler* sayabiliriz. Elimizde bu bakış açısının doğru olabileceğine işaret eden bir ipucu da var. Sekizinci bölümden hatırlayacağınız gibi, karbon molekülü başına

düşen atom sayısının fonksiyonu olarak organik molekül çeşitlerinin sayısı tek tepe noktalı bir dağılım oluşturuyordu ve bu dağılımda büyük organik moleküllere doğru kabaca üstel bir azalma gözlemleniyordu. Bunun kimyayla ilgili iki kombinatoryal olguyu yansıttığını ileri sürmüştüm: Molekül başına daha fazla atomu olan daha büyük organik molekülleri incelediğimizde, molekül türlerinin potansiyel çeşitliliğinde üstel ya da hızlı bir artış gözlemliyoruz. Buna karşılık, bu tür organik moleküller arasındaki etkileşimleri gösteren reaksiyon grafında büyük moleküllerden koparılan küçük molekülleri birleştirerek daha küçük moleküller yaratıcı yol sayısının, büyük moleküller yaratıcı yol sayısından daima *daha fazla* olduğunu görüyoruz. Bu iki kombinatoryal faktörün etkisiyle, eğer kritik üstü bir reaksiyon fraksiyonu katalize ediliyorsa, oluşumları katalize edilmiş molekül çeşitliliği molekül başına atom sayısının ortalarda olduğu bir noktada tepeye ulaşacak ve daha büyük moleküllere gelindiğinde hızla düşerek üstel bir kuyruk oluşturacakmış gibi görünüyor. Kısacası, dağılımda gözlemlenen farklılıklar organik kimyanın kendi başına genişleme özellikleriyle uyumlu olabilir.

Bir sonraki adımda Darwin'in doğal seçilim ilkesini prebiyotik yeryüzüne genişletmeye çalışacağız. Kırmızı ve mavi bakterilerin kaynaklar için yarıştıklarını ve kırmızı bakterilerin mavi bakterilerden daha hızlı çoğaldıklarını varsayalım. Sonunda kırmızı bakteriler mavi bakterileri yok eder. Kırmızı ve mavi bakteriler ekilmiş bir petri kutusu da giderek kırmızılaşır. En hızlı çoğalanlar yeryüzünü miras alır. Peki bu süreç hücre bölünmesini gerektirir mi? *Bölünmeyen* bir kırmızı bakterinin bölünmeyen bir mavi bakteriden daha hızlı büyüdüğünü ve iki bakterinin de obezite sonucunda eriyip yok olmadıklarını varsayalım. Sonunda, petri kutusu kırmızılaşır. En hızlı yiyiciler yeryüzünü miras alır. Kısacası, Darwin'in bir biçimin diğer bir biçimden daha hızlı çoğalmasına yol açan *seçilim* görüşü hücre bölünmesini gerektirmiyor. Ancak evrim sürecinin devam etmesi için kalıtsal varyasyon zorunlu. Hücre bölünmesinin zorunlu olmasının nedeni bağımsız kalıtsal varyasyonun devam etmesine, dolayısıyla da evrim sürecinin devam etmesine fırsat tanıması. Bu durumda, bir düşünce deneyi olarak, Darwin'in görüşünü, kendini yeniden üreten organizmalar yerine, bu kez *üretici örgütlenmeler* adını verebileceğimiz birimlere genişletelim. Şimdi, prebiyotik yeryüzünde materyalleri sınırlardan geçiren ve bu materyaller üzerinde metabolik dönüşümler gerçekleştiren kesecikler bulunduğunu varsayalım. Bu türden kesecik örgütlenmelerinin kütle ve hacim olarak artabileceğini, hatta tomurcuklanmayla bölünebileceğini varsayalım. Kütlesi en hızlı artan örgütlenmeler yeryüzünü miras alır. Bununla birlikte, kesecikler tomurcuklansa bile, hiçbir örgütlenmenin gerçekten kendiliğinden üremesi gerekmiyor. Bizim tasarladığımız kesecikler eşgüdümlü kimyasal üretim lokusları.

Nitekim bu tür kesecikler kendini yeniden üreten örgütlenmeler bile oluşturabiliyorlar. Bachmann, Luisi ve Lang (1992) belli bir ortamın genel bir besiyeriyle arasındaki sınırdan bir organik molekülü geçiren bir misel oluşturdular.

Bu organik molekül keseciğin içinde bir ürüne dönüşüyor ve bu ürün molekül de kendisi bir kesecik ya da misel sınırı oluşturuyor. Böylece kesecik büyüyor ve yüzey gerilimi sonucunda bölünüyor.

Bachmann ve arkadaşlarının çalışmasını temel alarak bu düşünce deneyinde oldukça basit organik moleküllerin böyle içi boş miselleri ya da lipozom adı verilen içi boş çift katmanlı lipid kesecikleri oluşturabilmeleri olgusundan yararlanmak istiyorum. Bu kesecikler iç ortamı dış ortamdan ayırıyorlar. Böylece organik molekülleri kapsayan bir sistemin hangi moleküllerin birbirleriyle ilişki kurabileceğini *düzenlemesine* olanak veriyorlar. Dolayısıyla, her bir molekül diğer bütün moleküllerle etkileşim kurabilse çok sayıda keseciğe dağılmış bütün bu molekül topluluğu güçlü biçimde kritik üstü kalabileceği halde, keseciklerin sınırları bazı molekül etkileşimlerinin gerçekleşmesini *engelleyebiliyor*. Bu da, böyle bir kesecikler sisteminin ilke olarak kritik altı halde kalabileceğini ya da varlığını kritik altı ve kritik üstü davranış arasındaki sınırda sürdürebileceğini gösteriyor.

Önermek istediğim başlıca nokta, kendi başına genişleyen ve *hangi moleküllerin etkileşim kurabileceklerini düzenleyebilen* açık moleküler sistemlerde, bu sürecin her bir kesecik ya da diğer bir kompartıman tipi ucu ucuna kritik altı sınırda kalacak şekilde varlığını sürdürmesinin mümkün olduğu. Bu olanağı destekleyen iki gerekçe var. Birincisi kesecik örgütlenmelerinin evriminde, çok kritik üstü ya da çok kritik altı olanlarla karşılaştırıldığında faz geçişi halinde olanların daha başarılı olabilmeleri. İkincisi faz geçişindeki kesecik örgütlenmelerinin daha hızlı büyüyebilmeleri.

Birbirinin tam zıttı yollardan yuvalanmış iki kesecik türü düşünelim: "soğanlar" ve "narlar." Soğanlarda pul yapraklar iç içe geçmiş kesecikler halinde yuvalanır. Her bir keseciğin içine tek bir kesecik yuvalanmıştır, onun içinde de yine bir başka tek kesecik vardır. Çok katmanlı lipozomlar buna örnek verilebilir. Narlar ise kesecik kümeleri şeklinde yuvalanmıştır ve her kümeden sonra gelen yuvalanma düzleminde yine çok sayıda kesecik vardır. Soğanda her bir kesecik kendi ortamında yalnızdır. Narda ise her bir kesecik ortamını çok sayıda kesecikle paylaşır ve onların metabolik aktivitelerinden etkilenebilir. Şimdi de her bir katmanda zardan içeriye ya da dışarıya madde taşınmasını kontrol eden vektör moleküller bulunduğunu düşünelim. Kesecikler yalnızca vektör aracılığıyla içeriye madde taşınması yoluyla büyüyebileceği için, keseciklerdeki bu noktalar onların "yemek yemelerine" imkan vermektedir. Ayrıca, kesecik içindeki moleküllerin yalnızca o kesecik içindeki ya da keseciğin sınırlarını oluşturan zarlardaki moleküllerle etkileşime girebileceğini düşünelim. Zarlardaki moleküller yalnızca o zar içindeki ya da zarın birbirinden ayırdığı iç ve dış ortamlardaki moleküllerle etkileşime girebilsin. Son olarak da, kritik üstü ve kritik altı örgütlenmenin iki aşırı halini düşünelim. Kritik üstü aşırı uçta her bir kesecik tek başına yeterli çeşitlilikte organik moleküller içersin, hatta bunlar arasında polimer de bulunabilsin; yani zaten kritik üstü halde

olsun. Kritik altı aşırı uçta, her bir kesecikte çok az sayıda molekül çeşidi bulunsun, yani kesecik çok kritik altı bir halde olsun.

Bachmann ve arkadaşlarının izinden giden düşünce deneyimizde önce dış sınırındaki zarın A organik molekülünü içeriye taşıdığı kritik altı bir kesecik örgütlenmesini ele alalım. Keseciğin içinde, biri katalist olmak üzere üç molekül tipi bulunsun. Keseciğe taşınan organik molekül üç ürüne: bunlardan biri dış zarı, biri taşınan molekül üzerinde etkili olan katalist molekülü, üçüncüsü de oluşturularak bir sonraki iç keseciğe taşınacak molekülü oluştursun. Bu tür bir dizi reaksiyonla bu materyal bu örgütlenmenin en iç keseciğine taşınabilir. Böylece bu örgütlenmenin her bir kompartımanının ve sınırları oluşturan zarların büyüyebildiğini ve tomurcuklanabildiğini görüyoruz. Her bir yavru kesecik ana keseciğe yuvalanmış moleküllerin ve keseciklerin rastgele bir bölümünü içerecektir. Bu örgütlenmedeki farklı kesecikler farklı hızlarda tomurcuklanacağı için, ortaya çıkan yeni örgütlenmeler daha ayrıntılı ya da daha az ayrıntılı farklı birçok kesecik yuvalanması biçimini alacaktır. Bazı düzenlemeler kütle biriktirerek diğerlerinden daha hızlı tomurcuklanacaktır. Bu tür örgütlenmeler istikrarlı bir üretim sürecini devam ettirebilirlerse sonunda baskın çıkacaklardır.

Şimdi de bu çok *kritik altı* örgütlenmelerin daha sonraki evrim potansiyellerini inceleyelim. Ortamda ilk baştaki A besin molekülünün yok olduğunu, buna karşılık yeni bir besin molekülü olan B'nin geldiğini varsayalım. Ama bizim kritik altı örgütlenmelerimizin B'yi kullanmaya elveren yeterli donanımı yok. B dış zarla karşılaşırsa zardan içeriye taşınma ya da içeri taşındığında kompartımanın içindeki moleküllerin onu etkileme olasılığı düşük.

Bu örgütlenmeler son derece kritik altı oldukları için yeni gelen moleküllere *kör olabilirler* ya da *tepkisiz kalabilirler*. Bu durumda da böyle yeni molekülleri şu iki yoldan biri üzerinden kullanmayı başaramayabilirler:

1. Yeni moleküller metabolizmanın sürmesi ve büyüme için besin olarak kullanılamaz.
2. Yeni moleküller mevcut moleküllerle etkileşime girerek zincirleme bir süreçte kompartımanda daha fazla yeni molekül oluşumunun katalize edilmesi ve serbest bırakılması, daha sonra da bunların örgütlenmesinde kullanılamaz.

Oysa bu türden zincirleme olaylar, tam da yeni molekül çeşitlerinin oluşmasını ve örgütlenme tarafından denenmesini sağlayan metabolik mutasyonlara benzer bir olanak sunuyor. Eğer uyarlanımsal evrim gerçekten kalıtsal varyasyon gerektiriyorsa, kritik altı örgütlenmeler rahatça evrilmelerine olanak verecek kadar çeşitlenemezler. Bunun da onlar kadar kritik altı olmayan örgütlenmeler açısından bir seçilim baskısı yaratması beklenecektir. Böyle örgütlenmelerde evrim sürecinin daha verimli olması beklenecektir.

Şimdi de son derece kritik üstü kesecik örgütlenmelerini ele alalım. Bunlarda her bir kompartıman zaten kritik üstüdür. Bu durumda ortama yeni bir molekül geldiğini ve en dıştaki ilk keseciğe taşındığını varsayalım. İçeri girdikten sonra bu yeni molekül yoğun zincirleme olaylar sonucunda örgütlenmenin daha önce hiç karşılaşmadığı yeni molekül tiplerinin ortaya çıkmasına yol açacaktır. Bu moleküllerin çoğunun örgütlenme içindeki süreçlerin eşgüdümüne yararlı değil zararlı olması beklenecektir. Örneğin, bazıları zar üzerindeki bağlanma noktalarını tahrip edecek ve böylece dış keseciğe zardan materyal girişini önleyerek örgütlenmenin ölümüne yol açabilecektir. Kısacası, kritik üstü sistemler herhangi bir yeni molekülün girişiyle öylesine köklü değişikliklere uğrarlar ki çeşitlenmeleri kaçınılmazdır. Eğer evrim kalıtsal varyasyon gerektiriyorsa, bu son derece kritik üstü sistemlerde çeşitlenme aşırı dereceye ulaşır ve dur durak bilmez. Uyarlanım sürecindeki bir popülasyonda bu durumda Eigen ve Schuster (1979) tarafından dile getirilen hata katastrofu yaşanacaktır: Evrilen popülasyondaki yararlı bilgiler kaybedilecek ve eşgüdüm bozulacaktır. Bu da o kadar kritik üstü olmayan örgütlenmeler açısından bir seçilim baskısı yaratacaktır.

Nitekim eğer bu seçilim baskıları kritik üstü çeşitlilik derecesini düşürme, kritik altı çeşitlilik derecesini de artırma eğilimindeyse ulaşılan denge faz geçişine çok yakın bir yerde oluşabilir, böylece kesecikler içinde bulundukları ortamdan kaynaklanan moleküler çeşitlilik karşısında ucu ucuna kritik altı sınırda konumlanmak durumunda kalır. Göründüğü kadarıyla, hem en iyi adapte olabilen hem de gelişmek için çevrelerindeki kaynak çeşitliliğinden en iyi yararlanabilen sistemlerin böyle bir dengede asılı kalanlar olması mümkün.

Bu varsayımı kabaca destekleyen henüz çok ham bir fikir var: Bir bütün olarak biyosfer bize kritik üstü olduğu izlenimini veriyor. Tipik insan hücresiyse kritik altı sınırda yaşıyor gibi görünüyor. İnsan genomu yaklaşık 10^5 geni kodluyor. Mevcut tür sayısı da 10^8 olabilir. Biyosferdeki toplam protein çeşidi sayısının 10^5 ile belki de 10^{13} arasında olduğu tahmin ediliyor. İhtiyatlı bir yaklaşımla biyosferdeki organik molekül çeşidi sayısının 10^6 dolaylarında olduğunu söyleyebiliriz. Sekizinci bölümdeki gibi, ortalama olarak molekül başına birkaç atomu olan herhangi bir organik molekül çiftinin hiç değilse tek bir kimyasal reaksiyonda kullanılan bir çift substrat hizmeti göreceğini varsayalım. Bu durumda, gerçekleşmesi mümkün olan toplam reaksiyon sayısı organik molekül çeşitlerinin karesine eşit, yani 10^{12} olur. Monoklonal bir antikora rastgele bir peptidin bağlanacağını ve katalitik antikorlarla karşılaşma olasılığının yüksek olduğunu varsayarak, rastgele seçilen bir peptid ya da polipeptidin rastgele seçilen bir geçici hale bağlanma ve buna denk düşen reaksiyonu katalize etme olasılığının da 10^{-9} dolaylarında olduğunu düşünelim. Bu durumda, bir tür "Nuh'un gemisi" deneyi yapmak üzere biyosferdeki bütün organizmalara ait molekül çeşitleri bir deney kabına konularak birbirleriyle etkileşime girmeleri sağlansa, katalize edilecek minimum reaksiyon sayısının $10^{12} \times 10^5$ bölü

10^9 olması beklenecektir. Böylece 10^8 reaksiyon katalize edilmiş olacak, organik molekül çeşitliliği patlama tarzında artarak, yaklaşık 1 milyondan 100 milyon dolaylarına çıkacaktır. Bu yeni organik moleküller sonraki reaksiyonlara katılacağı için de kritik üstü patlamalar devam edecektir. Bu durumda bir bütün olarak biyosfer çok büyük ölçüde kritik üstü gibi görünüyor!

Bu çerçevede baktığımızda insan hücresine kritik üstü diyebilir miyiz? Genomumuz tarafından kodlanan 100 bin gen hem ontogenezi hem de metabolizmayı kontrol ediyor. Hücre içinde metabolizmaya katılan organik molekül çeşidi sayısının 1000 olduğunu varsayalım. İçimizdeki genler ve proteinler düzenli bir metabolizma akışı yaratmak için bu 1000 organik molekül çeşidi arasındaki reaksiyon akışıyla baş edebilecek şekilde evrildiler. Dolayısıyla da, gerçekleşmesini bekleyebileceğimiz 1000 x 1000 dolaylarındaki reaksiyon arasında ortaya çıkabilecek "istenmeyen" yan reaksiyonlar, seçilimin metabolik akışı katalize eden enzimler üzerindeki etkileri sonucunda çoktan elemine edilmiş olmalıdır. Bununla birlikte, her proteinde evrim sürecinde seçilmiş aktif bağlanma noktası yanında çok farklı epitopların, köşe bucakların olması kaçınılmaz ve bunlar yeni substratlarla yeni reaksiyonları katalize edebilirler. İnsan hücresine yeni bir organik molekül olarak Q'yu eklediğimizi varsayalım. Q 1000 organik molekülün her biriyle etkileşime girerek sonraki yeni bir reaksiyon için iki substratlı bir çift oluşturabilir. Önceki tahminlerimize göre, böyle bir reaksiyonun gerçekleşme olasılığı 1000 x 100 000 bölü 10^9'dur. Yani bu olasılık 0,1'dir! Bu türden yeni moleküllerin yalnızca onda birinin bir reaksiyona girmesini bekleyebiliriz. Bu reaksiyonlarda yeni bir ürünün, örneğin R molekülünün oluşması durumunda da, onun sonraki bir reaksiyonda substrat işlevi görerek, örneğin S molekülü oluşmasına fırsat verme olasılığı da yüzde 10 olacaktır. Görüldüğü gibi, bu son derece kaba düşünce silsilesi bize insan hücresinin ucu ucuna kritik altı sınırda yaşadığı sonucuna götürüyor!

Bu, ayrıntılarında ciddiye alınamayacak kadar kaba bir sav. Ama bize güçlü bir ipucu sunuyor. Biyosferin hayli kritik üstü olabileceğini görüyoruz. İnsan hücresi ise açıkça kritik altı ve kritik üstü davranış arasındaki sınırda bir yerde olduğu izlenimini veriyor. İnsan hücresi bu sınıra yakınsa, bakterilerden üst basamaklardaki çok hücreli canlılardakilere kadar bilinen diğer bütün hücreler de böyle olmalı. Bakterilerin daha sınırlı bir genomu var, ama hücre içindeki organik bileşikler biraz daha çeşitli olabiliyor. İnsan genomunun diğer herhangi bir hücre kadar protein tipi kodladığı tahmin ediliyor. Nitekim, kritik üstü sınır çok temel bir öneme sahip gibi görünüyor ve günümüzdeki hücrelerde var olan molekül çeşitliliğini kısıtlıyor olabilir. Ökaryot bir hücrede 10^6 organik molekül ve 10^6 protein tipi bulunduğunu varsayalım. Gelişigüzel bir proteinin gelişigüzel bir reaksiyonu katalize etme olasılığı gerçekten 10^{-9} dolaylarında olsa, bu hücre hayli kritik üstü davranış gösterirdi. Hücreye giren yeni bir molekül ilk adımda yaklaşık 1000 yeni molekül tipinin oluşmasını sağlardı, ardından da patlama tarzında bir çeşitlilik yaşanırdı. Bu da hücrenin

sızmaları önlemek için zarında çok sıkı bir kontrol uygulamasını gerektirirdi. Göründüğü kadarıyla, kritik altı sınırda yaşayarak nadiren işgalci moleküllerle yeni olaylar zincirlerine maruz kalmak hücre için daha kolay.

Keseciklerdeki ya da hücresel kompartımanlardaki kritik altı ve kritik üstü çeşitlilik arasındaki sınır evrim dinamikleri açısından inandırıcı ve çekici bir aday olarak karşımıza çıkıyor. Çağdaş hücrelerde bu sınır geçerliliğini sürdürüyorsa, 3,8 milyar yıllık moleküler evrim bu faz sınırıyla kısıtlanmış olabilir. Tek bir kesecik, kompartıman ya da hücredeki toplam çeşitlilik bu sınırı aşamaz, ama prebiyotik yaşamdaki ve biyosferdeki toplam moleküler çeşitlilik aşmış olabilir; nitekim, moleküler çeşitlilik bu faz geçişi sınırı boyunca genişlemeye devam etmiş, yeni kesecik örgütlenmeleri, başka bazı kompartımanlaşma biçimleri ve kendi fiziksel sınırları sayesinde titizlikle moleküller arası etkileşimleri düzenleyen yeni organizmalar yaratmış gibi görünüyor. Kanımca bir bütün olarak biyosferin kritik üstü olması molekül çeşitliliğindeki sürekli artışın temel kaynağını oluşturuyor. Yaşamın genlere ve proteinlere dayanmaya başlamasından bu yana biyosferdeki molekül çeşitliliğindeki artışın iki nedeni olabilir. Birincisi, genetik mutasyonların mevcut küçük moleküllerin metabolik akışını yeni bazı yolaklardan yeni bir organik moleküle doğru yöneltecek bir enzim ortaya çıkmasına neden olması. Bu durumda yeni oluşan proteinler yeni organik moleküllerdeki artışın çekici gücü oluyor. İkinci olarak da, *başka organizmalardan* kaynaklanan yeni moleküllerin bir organizmayı toksin ya da besin kaynağı olarak etkileyip, yeni molekülü bir başka yeni moleküle dönüştürecek bir enzimin uyarlanımsal evrimine ortam hazırlaması. Her iki mekanizma da farklı yollardan biyosferin bütününün kritik üstü olabileceğini ifade ediyor. Böylece, bir yolda üretilen yeni moleküllerin sonunda bir diğerini etkilemesi ve yeni reaksiyon olanakları yaratarak yeni molekül türlerinin çeşitliliğini daha da artırması mümkün olabilecektir.

Dile getirdiğimiz bu düşüncelerin bir anlamı varsa, kendi kendini inşa eden ve aralarındaki etkileşimler moleküler bileşenleri tarafından düzenlenebilen dengeli olmakta uzak moleküler sistemlerin, kritik altı ve kritik üstü davranış arasındaki faz geçişine doğru akarak bu sınırda daha da çeşitlendikleri sonucuna varmak durumundayız. Bu doğruysa, Carnot kulaklarımıza kendi kendini inşa eden dengeli olmakta uzak moleküler sistemlerin davranışını yöneten genel yasaların alacağı biçimi fısıldamış olabilir.

Potansiyel Nöral ve Psikolojik Sonuçlar

Uzun süredir yapay zeka alanında dizisel bilgisayar programlarında gördüğümüz türden sıralı çıkarımı temel alan zihin modellerini tercih edenlerle paralel–işlemli nöral ağları temel alanlar arasında bir tartışma sürüyor. Birinciler uzman sistemlerde, dil bilimsel ve çıkarımsal ağlarda, vb yaygın olarak kullanılıyor. Beşinci bölümde anlatılan paralel–işlemli nöral ağları son zamanlarda

içerik adreslenebilir bellek modelleri olarak yeniden gündeme geldi. Burada dinamik çekiciler bellek ya da bir sınıf paradigması olarak ele alınıyor. Belli bir çekiciye doğru akan bütün başlangıç halleri arzu edilen bellek ya da sınıfı gerçekleştiriyor. Böylece bu sistemler çekiciden havzaya genelleşebiliyor. Öğrenme çekici havzalarını ve çekicileri modelleyerek arzu edilen nöral aktivite örüntülerini depolama yoluyla gerçekleşiyor (Hopfield 1982a, 1982b; Rummelhart, McClelland ve PDP Research Group 1986).

Rastgele gramerlerle, daha sonra geliştirilen ve algoritmaları izleyerek dizgiler üzerinde işlem yapan Püskürmeler, Yumurtalar, Mantarlar ya da Sisler oluşturan dizgi modelleri iki yapay zeka modeli sınıfını bir araya getiren yeni ve yararlı bir buluşma olabilir. Tıpkı bir eylemin ya da sınıflandırmanın akış yönündeki zincirleme eylemleri tetiklediği ardışık sıralama kuralını temel alan modellerde olduğu gibi, burada da bir dizgi ya da dizgi kümesi dizgilerin akış yönündeki zincirleme eylemini yaratıyor. Tıpkı paralel–işlemli ağlarda olduğu gibi, burada da çok sayıda dizgi paralel olarak birbirleri üzerinde işlem yapıp Püskürmeler, Mantarlar, Yumurtalar ya da Sisler yaratıyor. Ama temel süreçler arasındaki bağlantıların dışsal ölçütlere göre tanımlandığı yapay zeka modellerinden farklı olarak, gramer dizgi modellerindeki bağlantılar, dizgilerin nasıl birbirlerini ürettiklerini belirleyen gramer kuralları tarafından içsel ölçütlere göre tanımlanıyor. Bir temel sürecin diğerlerine göre "anlamının" lokal üretimdeki dönüşümler ve genel yapı –Püskürme, Yumurta, Mantar– ve bu yapının doğal dinamikleri tarafından belirlenmesi önemli. Rastgele gramerler bir bakıma Holland'ın (1986) sınıflandırıcı sistemler olarak adlandırılan problem çözücü bilgisayar algoritmalarına benziyor; bu sistemlerde ikili dizgiler şeklinde ifade edilen kurallar başka kuralların ateşlenmesini tetikliyor, bir taklit ekonomi modelinde uyum başarısına ya da kazancı temel alan "kuvvete" ulaşıyor ve diğer kurallara da uyan mutasyon, rekombinasyon ve seçilimle birlikte evriliyor. Holland'ın sisteminde bağlantılar, bir kuralın eylem boyutunun bir başka kuralın mesaj koşulu boyutu üzerinde etkili olduğu eşleştirme ölçütleri tarafından yönetiliyor.

Gramer modellerini paralel–işlemli modellerden farklılaştıran bir başka özellik de, bu modellerde nöral bağlantı kümelerinin geçirdiği süreçlerin açık olması ve sonsuzluk potansiyeli taşıması. Bu türden açık sistemler basit dinamik çekicilere yerleşmek yerine hiç denge haline ulaşmaksızın sürekli değişip hep uyarlanım sürecinde kalabilir.

Bu türden gramer–dizgi modellerinin kişilik öğelerinin yapılanma "şemaları" üzerine kafa yormada yararlı olabileceğini söylemek tümüyle anlamsız olmayacaktır. Örneğin çarpıcı bir fenomen olan çoğul kişilik konusunu ele alalım. Bu olgularda genellikle her bir "ben" diğer kişiliklerin ya belli belirsiz farkındadır ya da hiç farkında değildir. Bu durum bir Necker küpüne bakarken yaşanan gestalt kaymasına benzer. Küpü bir şekilde görürken aynı anda ikinci şekilde görmek mümkün olmaz. Bu iki bakış açısı görsel dünyayı birbirini dış-

layan algısal örgütlenmelerine denk düşmektedir. Kendi dış dünyasıyla, onu kendi tarzında tutarlı bir şekilde tanıyarak ve örgütleyerek etkileşim kurabilen bir Yumurta düşünmek ilginç olabilir. Ancak aynı sistemde birden çok Yumurta var olabilir ve bunlar karşılıklı olarak birbirlerini dışlayarak, kendilerine ait tutarlı dünyalarında yaşıyor olabilirler.

Paralel–işlemli gramer modelleri bilimde holizmi ego yapılarının kararlılığıyla ve dizgi ağı süreçlerinin merkeziliğiyle ilişkilendirmeye yardım edebilir. Önce bilimde holizm tezini ele alalım. Benim yeryüzünün düz olduğu görüşünü savunduğumu, sizin de yuvarlak olduğu görüşünü savunduğunuzu varsayalım. Deniz kenarında bir geminin denize açılışını izlediğimiz belirleyici önemde bir deney yapıyoruz. Ben geminin giderek küçülüp bir noktaya dönüşeceğini ileri sürüyorum. Siz teknenin üst güverteden önce gözden kaybolacağını ileri sürüyorsunuz. Sizin öngörünüz doğrulanıyor. Sevinçle "Dünya yuvarlak, artık kabul et!" diyorsunuz. Ben "Hayır" diyorum, "ışık ışınları kütleçekim bölgesine giriyor, elbette önce gövde gözden kaybolacak." İlk kez Quine (1961) tarafından dile getirilen mesele şu: her hipotez başlangıç koşullarını ifade eden diğer bütün hipotez ve yasalarla birlikte örüldüğü bir bütün halinde dünyayla yüz yüze gelir. Hipotezin doğrulanmasını önleyen aykırı kanıtlar varsa, tutarlılık gereği önermelerin *bazı* ifadelerinden vazgeçilmesi gerekecektir, ama hangi önermeden vazgeçeceğimizi hangisini koruyacağımızı seçmekte özgürüz. Çok tuhaf ve dolambaçlı bir fiziği göze alıp yeryüzünün düz olduğu hipotezimi korumayı göze alabilirim. Quine'in dile getirdiği noktadan kaçmamız mümkün değil. Genellikle kendi kavramsal ağımız açısından en merkezi öneme sahip hipotezleri seçeriz ve ağın çevresine ilişkin hipotezlerden ya da başlangıç koşullarına ilişkin iddialardan vazgeçeriz. Ama tam da bu seçim merkezi iddialarımızın çürütülmesini çok zor kılar, hatta neredeyse tanım gereği doğru olmasına yol açar. İşin ilginç yanı korumayı tercih ettiğimiz hipotezler, graf teorisi bağlamında kavramsal ağın merkezinde yer alanlardır. Yumurta, Mantar ya da dizgi alışverişiyle dış dünyayla bağlantı kuran herhangi bir başka nesne yaratan bir dizgi sürecini kapsayan kavramsal çerçeve modelimiz üzerinde düşünelim. Yumurta şeklindeki nesnenin daha merkezi ve daha az merkezi öğeleri olacaktır. Yumurta kendi dünyasını tanıyorsa, kendini korumayı seçmesi merkezi öğeleri korumak anlamına gelecek, buna karşılık periferik metabolizma varoluşla yokoluş arasında gidip gelecektir. Nitekim, belki de psikoterapi uygulamalarında sık karşılaşılan ama ölçülmesi zor bir fenomen olan direnç kavramı, kısmen Yumurtanın ana öğelerinin korunması şeklinde anlamlandırılabilir. Karşısında muazzam kanıt birikse de, insan ısrarla dünyanın düz olduğunu savunmaya devam edebilir.

Kültürel İç Bütünlük ve Dönüşüm Modelleri

1989 yazında Çin liderleri neyi biliyorlardı? Yalıtılmış bir şekilde yaşayan bir kültürün dünya kültürüyle temas edince başına ne geleceğini mi? Bir kültü-

rün entegrasyon ve iç bütünlüğünün nelerden oluştuğunu ve yeni fikir, efsane ya da üretim tekniklerinin kültürü nasıl dönüştürdüğünü mü? Gramer–dizgi modellerinden kişilik yapısı modellerine geçiş nasıl devasa bir sıçrama anlamına geliyorsa, kültürel modellere sıçramak da boyunu çok aşmak olur. Yine de sanki bunlar benzer fenomenler. Yumurtaya yeni dizgiler sokuluyor. O da farklı ve tutarlı bir başka şeye, belki bir başka Yumurtaya, kapalı ve tutarlı bir başka kültüre dönüşüyor. Oysa modern toplum dışa açık, patlamaya hazır, değişken, fikirlerini, mallarını, hizmetlerini, efsanelerini sürekli genişleten bir sistem. Peki artık kültürel anlamda kritik üstü konumda mıyız? Kültürlerin kararlı Yumurtalar olduğu, ama sonra farklı bir nesne türüne, belki de bir Sis'e dönüştüğü modeller oluşturabilir miyiz? Bunun konuda kafa yormaya değer.

Ekonomik Ağların Teknolojik Evrim Modellerine Uygulama

Gramer modelleri, teknolojik birlikte evrim alanında yeni bir teori sınıfı geliştirilmesini sağlayabilir. Ekonomistlerin çoğunun gözünde teknolojik evrim modern küresel ekonomik büyümeyi yönlendiren başta gelen faktörlerden biri, hatta belki de birincisi olduğu halde, ekonomistlerin elinde bu fenomeni açıklayan kendi içinde tutarlı bir teori olmaması oldukça şaşırtıcı. Bu durumun asıl nedeni bunun tek başına ekonomik değil, aynı zamanda teknolojik bir problem olması. Nasıl olduğunu anlamamız gerekiyor, ama bir ekonomide mevcut mal ve hizmetlerin kendileri yeni mal ve hizmetlerin icat edilmesi için fırsatlar yaratıyor. Ardından da bu yeni mal ve hizmetler eski mal ve hizmetleri ekonominin dışına atıyor. Böylece sistem dönüşmüş oluyor. Örneğin, otomobilin icadı, kaplanmış yollardan trafik ışıklarına, trafik polisine kadar çok sayıda yeni mal ve hizmet geliştirilmesini gerektiriyor ve petrol rafinerilerinden benzin istasyonlarına, motellere, oto tamircilere, yedek parça üreticilerine ve emisyon kontrol cihazlarına kadar çok sayıda yeni alanın yolunu açıyor. Ve otomobilin gelişiyle taşımacılıkta at esas olarak devre dışı kalıyor. Atla birlikte, ahırlar, yollardaki yalaklar, nalbantlar, Pony Express ve daha birçok mal ve hizmet tarihe karışıyor.

Bu örnek ekonomistlerin yüz yüze geldikleri sorunu ortaya koyuyor. Bir ekonomide o andaki mal ve hizmetlerin nasıl bir ağ yapısı oluşturduğunu ve bu yapının ağa eklenen, onu dönüştüren ve başka malları ağ dışına atan yeni mallar icat etmeye davet çıkararak önündeki dönüşüm olanaklarını nasıl yönettiğini anlamak için, hangi mal ve hizmetlerin teknolojik açıdan birbirine uygun düştüğünü açıklayan bir teoriye ihtiyacımız var.

Ekonomistler bu tür bir uygunluğu "tamamlayıcılık" olarak adlandırıyorlar. Bu anlamda somun ve cıvata tamamlayıcıdır, çekiç ve çivi tamamlayıcıdır, vb. Tamamlayıcılar, belli bir malı, hizmeti ya da tüketici ürününü üretmek için birlikte kullanılan mal ve hizmet kümeleri. İkame mallarsa belli bir üretim teknolojisinde birbirlerinin yerine geçebilen mal kümeleri ya da bir başka tüketim

malının yerine geçebilen mallar. Vida çivinin yerine geçebilir; potasyum klorür bildiğimiz sofra tuzunun yerine geçebilir.

Hangi malların ikame mallar hangilerinin tamamlayıcı mallar olduğunu açıklayan bir teorimiz yok, ama gramer modelleri bize yeni bir yaklaşım sunuyor. Nasıl ki bir gramer kendisi üzerinde işlem yapan dizgilerden oluşan bir kuvvet kümesini kendisine eşlerken, aslında kimya yasalarını taklit ediyorsa, aynı şekilde böyle herhangi bir gramer bize henüz bilinmeyen teknolojik tamamlayıcılık ve ikame edilebilirlik yasalarını taklit eden bir model de sunabilir. Modelde mallar ve hizmetler sembol dizgilerle temsil edilirken, makineler, girdi demetleri ve çıktı demetleri de üretim teknolojileri oluyor. Bu teknolojik yasaların neler olduğu konusunda hiçbir fikrimiz yok, ama gramer uzayında geniş bölgelerin büyük ölçüde gerçek ekonomiler gibi davranan model ekonomiler sağladığı anlaşılırsa, gerçek ekonomik teknolojik büyümenin aynı evrensellik sınıfına eşlenebileceğini ileri sürmemize olanak veren dayanaklara kavuşuruz.

Ekonomik büyümeye ilişkin gramer–dizgi modelleri oluşturmanın somut yollarından biri şu: Önce dizgilerin dizgiler üretmek üzere birbirleri üzerinde işlem yaptıkları bir gramer belirleyin. *M* makinesini oluşturan kümede hep birlikte bir çıktı kümesi üretmek üzere bir dizgi üzerinde ya da bir dizgi kümesi üzerinde işlem yapan dizgilere tamamlayıcı dizgiler diyoruz. Ürünün üretilebilmesi için, *M*'in bütün bölümlerinin olması gerekiyor. Aynı çıktı kümesini üreten diğer dizgileri ya da dizgi kümelerini de ikameler olarak adlandırıyoruz. Öte yandan, örtüşen ama birbirinin aynı olmayan çıktı kümeleri ele alındığında, tamamlayıcı ve ikame kavramları biraz anlam kaybediyor. Her çıktı dizgisi çeşidinden belli sayıda üretmek için, girdi ya da makine parçası olarak gerekli dizgi tiplerinin her birinden elimizde kaç adet olması gerektiği ise, üretim teknolojilerine bağlı dönüşümler tarafından belirleniyor.

Ekonomist Paul Romer gramerin bir girdi–çıktı matrisi anlamına geldiğini belirtiyor. Bu çerçeve kullanılarak oluşturulan basit ve formel bir ekonomi modelinde topraktan çıkarılan hammaddeler gibi ekonominin dışsal girdilerine ek bazı kısıtlamalar getirilebilir. Bu kısıtlamalar, sabit bir "konsantrasyonda" kalması sağlanan bir kurucu dizgi kümesi tarafından sağlanabilir. Ekonomik analizi daha ileri götürmek için, her bir dizginin sağladığı faydayı belirtmek gerekiyor. Bu kısıtlamaların geçerli olduğu bir ekonomide, bağlantılı mal ve hizmetler bağlamında ifade edilen ekonomi dengesi, üretim sürecinde bütün mal ve hizmetlerin toplam faydasını maksimum düzeye çıkaran mal ve hizmetlerin oranıyla sağlanır. Birim olarak tek bir mal ele alındığında, bu oran malların birbirlerine göre fiyatı olarak da düşünülebilir.

Zaman içinde yeni mal ve hizmetlerin kullanıma sunulması anlamında ekonomik büyüme şu şekilde de incelenebilir: Mevcut mal ve hizmetler kümesiyle oluşmuş mevcut dengeyle işe başlayalım. Gramer kurallarını kullanarak, mevcut mal ve hizmetlerin mümkün olan bütün yollardan birbiri üzerinde işlem yapmasına izin vererek ulaşılabilecek bütün yeni mal ve hizmetleri belirleye-

lim. Bu yöntemle teknolojik açıdan mevcut ekonomidekilerden hemen sonra geliştirilmesi mümkün olan bütün yeni malları belirlemek mümkün olacaktır. (Bir başka yol da, rastgele ya da rastgele olmayan uygun bir yöntemle yeni malların bir alt kümesini seçip potansiyel yeni mallar olarak ele alınmak olabilir.) Bunun ardından, potansiyel yeni mal ve hizmetleri ve mevcut bütün mal ve hizmetleri içeren bir sonraki ekonomi modelini inşa edelim. Bu yeni ve eski mallar, bir gramer aracılığıyla ekonominin yeni girdi–çıktı matrisini oluşturacaktır. Şimdi de, değiştirilmiş girdi–çıktı matrisinden türetilen yeni ekonomik dengeyi değerlendirelim. Bu dengede potansiyel yeni malların bazıları kârlı olabilir, dolayısıyla da pozitif bir hızla üretilebilir. Diğer bazıları zarara neden olabilir, dolayısıyla da sonlu bir hızda üretilmeyebilir. Aynı şekilde, bazı eski mallar kâr getirmeye devam ederken, diğer bazıları artık zarara neden olur. Yeni ekonomi yalnızca birlikte karlı olabilen eski ve yeni malları içerecektir. Dolayısıyla, zaman içinde ekonomiye art arda yeni mallar girecek bazı eski malların da art arda ekonomi dışına itildiği görülecektir.

Teknolojik evrimin yansımalarını araştırmak amacıyla, bu türden çok basit bazı ekonomik modeller kullanmaya başladım. Bu modellerde bütün girdi demeti, makine ve çıktı demeti olanaklarını tanımlayan bir gramer seçiliyor. Gramer örtük bir şekilde ekonominin teknolojik evrim olanaklarını tanımlıyor. Bütün ürünlerin tüketilebileceği varsayılıyor. Ayrıca bazı ürünler yeni ürünlerin yaratılmasını sağlayan girdi ya da makine işlevi görebiliyor. Konuyu sadeleştirmek için tek bir tüketici olduğu varsayılıyor. Her bir ürünün faydası spin camı benzeri bir fonksiyonla ifade ediliyor. Bunlara ek olarak bir de, sonsuz bir rasyonaliteyle hareket eden bir sosyal planlamacı var ve tüketicinin maksimum düzeyde toplam fayda elde etmesi için her an, gerçekleşmesi mümkün olan üretim işlevlerinden hangilerinin ve hangi hızda yürütüleceğine karar veriyor.

Her bir zaman ölçeğinde zeminden çeşitli sembol dizgileri kapsayan tanımlanmış bir küme alınabiliyor. Bu dizgiler yenilenebilir kaynaklar olarak işlev görüyor. Sosyal planlamacı 0 noktasından işe koyuluyor ve gelecekteki belli sayıda dönemi değerlendiriyor (T). İlk görevi de zeminde yetişenler temelinde ilk dönemde üretilmesi mümkün olan bütün ürünleri belirlemek. Ardından ikinci dönemde ilk dönemdeki ürünler temelinde yaratılabilecek bütün ürünleri değerlendiriyor ve T sayıda zaman ölçeği için bu değerlendirmeleri tekrar ediyor. Gramer yeterince karmaşıksa ve zeminden çıkan dizgi tipleri yeterince çeşitliyse, elde edilmesi mümkün olan ürünler ve hizmetler kümesinin sonraki dönemlerde genişlemesi bekleniyor. Planlamacının bir sonraki görevi, izleyen T sayıda dönem için optimal bir plan yaratmak. Bunun için gelecekteki ürünlerin faydasını $B < 1{,}0$ sabit oranı temelinde ıskonto ederek optimum özgül bir fayda fonksiyonu belirliyor. Bir elma bugün 100 değerindeyse, yarın aynı elma B x 100 değerinde olacaktır. T sayıda gün sonra aynı elma B^T x 100 değerinde olacaktır. Tüketicinin elde edeceği toplam fayda T sayıda dönemin her birinde edinilen bütün mal ve hizmetlerin ıskontolu faydalarının toplamıyla sınırlı olacaktır.

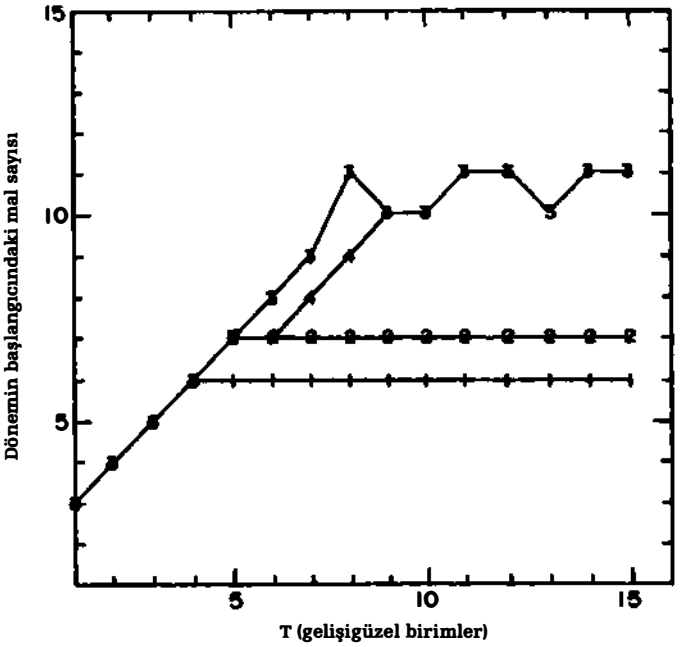
Bu basit fayda fonksiyonu planlamacıya doğrusal programlamayla çözeceği bir optimizasyon problemi sağlıyor. Bu problemin çözümüyle, 0 ile T dönemi arasındaki bütün zamanlar için hangi ürünlerin tüketileceğini ve hangilerinin bir sonraki döneme aktarılacağını gösteren optimal bir plana ulaşılıyor. Daha sonra planlamacı optimal planı ilk dönem için uygulamaya koyuyor. Yeniden gelecekteki T sayıda dönem (bu kez 1 ile $T + 1$ dönemleri) için planlama yapıyor, yeni bir optimal plan yaratıyor ve bu optimal planın ilk dönemini uygulamaya koyarak, evrilen ekonomiyi 2. döneme taşıyor. Modelde yinelemeler sürdürüldükçe ekonomi evriliyor.

Bu türden ekonomik modeller birkaç açıdan ilginç.

Birincisi, bunlar ürünlerin yeni ürünler yaratılması için sağladığı nişlerdeki büyümeye bağlı bir ekonomik büyüme modeli sunuyor.

İkincisi, bu gibi sistemler ekonomiler için yeni yeni kalkışa geçiş modelleri sunuyor. Ekonominin davranışını gramerin karmaşıklığı, yenilenebilir kaynakların çeşitliliği, ıskonto faktörü B ve her bir dönemde sosyal planlayıcının değerlendirmesini hangi döneme kadar uzattığı belirliyor. Yenilenebilir kaynakları çok az olan ya da grameri fazla basit olan ekonomiler teknolojik açıdan hiçbir zaman kritik üstü düzeye ulaşamayabilirler, bunun sonucunda da hiçbir zaman kalkışa geçemeyeceklerdir. Oysa gramer karmaşıksa ya da yenilenebilir kaynak çeşitleri daha fazlaysa ya da birçok ekonomi arasında bağlantı oluşur ve mal ve hizmet değiş tokuşunun kapısı açılırsa, bağlantılı sistemin, her bir ekonominin tek başına sonlu küçük bir Püskürme yaşadığı durumdan, potansiyel mal ve hizmetler uzayına doğru patlamalı bir genişleme gösteren kritik üstü bir Mantara sıçraması mümkün olabiliyor. Bu ekonomiler için bir kalkışa geçiş modeli sunuyor. Bu davranış teknolojik çeşitliliğin ekonomik büyümeyi destekleyen başlıca faktörlerden biri olduğunu düşündürüyor. Son zamanlarda elde edilen kanıtlar da bunu doğrulayıcı nitelikte. Bunlar kentsel büyümeyle bağıntılı en güçlü faktörün tek tek sanayilerin yoğunluğu değil, endüstriyel çeşitlilik olduğuna işaret ediyor (Schenkman vd. 1991). Bu bağıntı politikalar açısından önem taşıyor: büyüme açısından küçük ölçekli bir üretim ağını desteklemek Asvan barajından daha iyi olabilir.

Ekonominin büyüyüp büyümediğini, yavaş mı yoksa hızlı mı büyüdüğünü, planlamacının ne ölçüde ileriyi görebildiği belirliyor. Şekil 10.3'te ekonominin planlama ufkuna bağlı olarak zaman içinde büyüme eğrisini ve toplam mal ve hizmet sayısını veren bir model var. Planlama ufku yalnızca bir ya da iki dönemle sınırlıysa ekonomi çeşitlilik açısından hızla durgunlaşıyor, oysa ufukta daha ileri dönemler görülebiliyorsa çeşitlilik artıyor. Bu sonuç bu model sınıfının genelinde geçerli. Doğal olarak gerçek ekonomilerde bir sosyal planlamacı yok, ama teknolojik büyümeyle yol açacağı sonuçları öngörme arasında güçlü bir bağıntı olmasını bekleyebiliriz. Son olarak da, B değeri 0'a yakınsa mal çeşitliliğindeki artış hızlı olmuyor. Tüketici geleceğe yeterince değer vermiyorsa, mal ve hizmet çeşitliliği düşük düzeylerde kalıyor.



Şekil 10.3 Bir ekonomide ileriyi görme derecesine bağlı olarak mal ve hizmet çeşitliliğindeki artış. Şekilde x ekseni ekonominin evrildiği dönem sayısını temsil ediyor. Her bir eğrinin etiketi de sosyal planlamacının planlama ufkuna işaret ediyor.

Üçüncüsü, bu ekonomik modellerde yasa benzeri davranışlarla ilişkili muazzam boyutlarda tarihi koşula bağlılık beklenebilir. Ekonomideki mal ve hizmet çeşitliliğindeki artışın her aşamasında rastgele bir potansiyel yeni ürün alt kümesi denenir ve bazıları kabul edilirse, bu örnekleme süreci gelecekteki büyümenin yönünde güçlü bir yanlılığa neden olacaktır. Bunun sonucunda beliren ve sisteme entegre olan ürünler de, biyolojik evrime çok benzer bir şekilde sistemin gelecekteki evrimine yön veren donmuş kazalar olacaktır. Bununla birlikte, belli bir rejimin ya da gramer sınıfının üyesi olunduğu için, sürecin istatistiksel görünümü –yeni sektörlerin dağılım boyutları, sisteme giren yeni ürünler ve sistemden çıkan eski ürünler, ağdaki ara bağlantıların zenginlik derecesindeki değişiklikler– gayet kararlı olabilir.

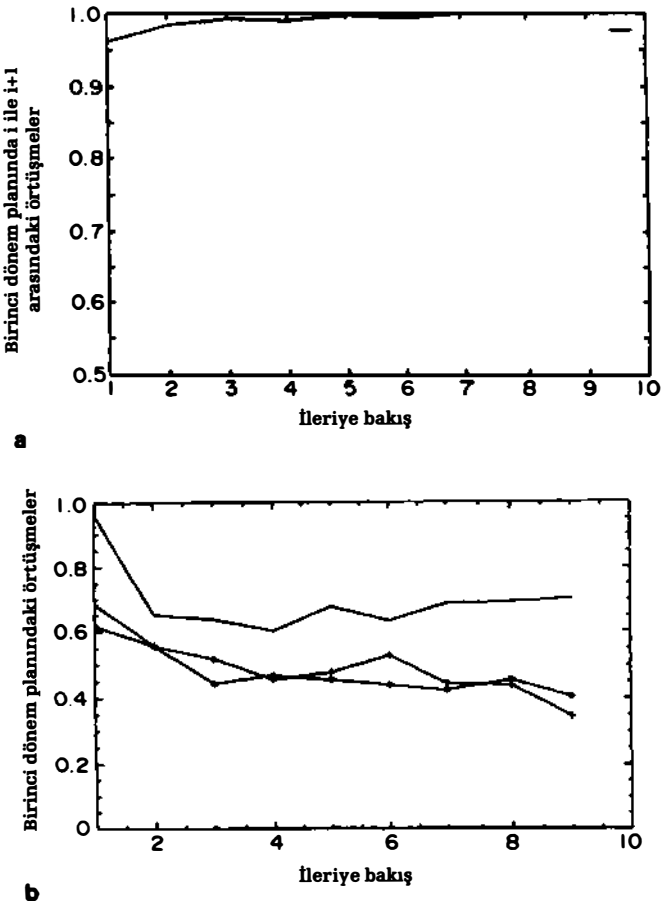
Dördüncüsü, bu modellerin bazı özellikleri iktisatçıları genel rekabetçi denge teorisine dayanan neoklasik ekonomide temel bazı değişiklikler yapmaya davet ediyor. Bu güzel teori son derece rasyonel ekonomik faillerin ve "tam piyasaların" var olmasını gerektiriyor. Bu piyasalar belli tarihi koşullara bağlı olarak arz edilebilecek bütün malların değiş tokuşuna izin veriyor. Nebraska'da bugün yağmur yağarsa yarın elma teslim edileceğini öngören bir kontratı örnek verebiliriz. Sonsuz rasyonalite ve tam piyasa koşulları geçerli değilse, bü-

tün piyasaların dengede kalacağı güvencesini sunan bütün güzel teoremlerin çöktüğünü görüyoruz. Gramer modellerini teknolojik evrim modeli olarak ciddiye alırsak, Filigran Sislerde ve diğer nesnelerde karşılaştığımız karar verilebilirlik problemleri bize mevcut teknolojiler temelinde belli bir malın er geç üretilebileceği sonucuna varmanın mantıksal açıdan imkansız olabileceğini söyleyecektir. Bu da piyasaların *eksik* olması gerektiği anlamına gelir. Karar verilebilirliğin mümkün olmaması, mantıken ekonomik faillerin rasyonalitesinin sınırlı olması gerektiği anlamına da gelebilir. Ama bu son noktaların ikisi de neoklasik ekonominin temellerini hedef alıyor ve teoriyi genişletmeye davet çıkarıyor denilebilir.

Beşincisi, gramer modelleri bu genişleme için bir ipucu sunuyor. Bu ipucu rasyonalitenin sınırlandığı ve dengenin gerekli olmadığı bir çözüm kavramına dayanan yeni bir teori olanağına işaret ediyor: Piyasalar dengede olmayabilir. Bunun yerine rasyonaliteleri sınırlanmış ekonomik karar vericiler piyasaların kaosun eşiğinde dengeye yakın bir konuma gelmesine yol açabilirler. Eşiğe ulaşıldığında, tıpkı yokoluşlarda olduğu gibi ekonomide de zaman zaman iflas dalgalarının yayıldığı görülür.

Şekil 10.4'te bu ipuçlarının dayanakları görülüyor. Bir sosyal planlamacının varlığı kurgusunu devam ettirirsek, bu figür optimal planın ilk dönemdeki davranışını ileriye bakış (10.4*a*) ve fayda fonksiyonundaki hafif bir değişiklik ışığında (10.4*b*) inceliyor. Şekil 10.4*a*'da planlamacı planın ufkunu geleceğe doğru daha da genişlettikçe, ilk döneme ilişkin plan önce çok değişiyor, ardından küme sakinleşiyor ve değişmesi duruyor. Ama planlamacının tüketicinin fayda fonksiyonundan tam emin olamadığını varsayalım. Sonra da biraz değiştirilmiş bir fayda fonksiyonunu temel alarak yeni bir optimal T dönemi planı oluşturduğunu düşünelim. Şekil 10.4*b*'de bu zor çözümler gösteriliyor. Planlamacı daha da ileriyi düşündükçe, birinci dönem için bir fayda fonksiyonu temelinde hazırlanan optimal planla, fayda fonksiyonundaki ufak bir değişiklik yapılarak oluşturulan optimal plan arasındaki farkın çarpıcı ölçüde büyüdüğü görülüyor! Kısacası, tüketicinin fayda fonksiyonu konusundaki belirsizlik koşullarında, planlamacı ne kadar ileriye bakarsa, ilk dönemde hangi adımların atılması gerektiği konusunda o kadar tereddüte düşecektir. Uzun vadeyi hesaba katma ters tepmektedir! Yine de geleceği düşünme planlamacıya çekici gelecektir: Ne kadar ileriyi hesaba katarsa, optimal planın yenilenebilir kaynaklardan yüksek değerde yeni mal ve hizmet geliştirme olanağı o kadar artacaktır. Planın ufku ne kadar genişlerse, tüketici açısından beklenen toplam fayda o kadar artacaktır. Bu etkilerin birbirini dengelemesiyle de şu durumla karşılaşırız: Planlamacı ufkunu genişlettikçe, tüketici açısından beklenen fayda artmaktadır, ama tüketicinin fayda fonksiyonunu biraz hatalı hesapladıysa bu kez vahim biçimde hatalı çıkma riski artmaktadır.

Henüz göstermedim ama optimal planlama ufku ileriyi düşünmenin sağladığı dengeleyici avantajlara bağlı, ama tüketicinin fayda fonksiyonu konusun-



Şekil **10.4** *(a) Birinci dönemde planlama ufkunun fonksiyonu olarak optimal plandaki örtüşme. Sosyal planlamacı giderek düşünce ufkunu daha ileri bir geleceğe doğru genişlettikçe, ilk dönem planındaki değişim giderek hızını kaybediyor. Dolayısıyla, ardışık ileriye bakış dönemleri arasındaki örtüşme artarak 1,0 oluyor. (b) Optimal plan oluşturmada birbirinden biraz farklı iki fayda fonksiyonu temel alındığında, ilk dönemde planlama ufkuna göre optimal planlar arasındaki örtüşmeler. Tedirgenmeye uğramamış fayda fonksiyonuyla oluşturulan plan, fayda fonksiyonundaki hafif, orta büyüklükte ve geniş çaplı rastgele tedirgenmelerden etkilenmiş planlarla karşılaştırılıyor. Planlama ufku genişledikçe, ilk döneme ilişkin optimal planlar birbirinden uzaklaşıyor.*

da hata yapılması durumunda kaynakların katastrofik ölçüde hatalı dağıtılması riski doğuyor. Planlamacı eylemlerini planlarken sonsuz geleceği göz önünde tutan optimal bir planı temel almak yerine, fayda fonksiyonlarının belirsizliğini göz önünde bulundurmalı ve risk ve ödülün dengelenebileceği optimal mesafede bir gelecek üzerine düşünmelidir. Böyle bir optimal planlama ufku açıkça bize bir tür sınırlı rasyonalite duygusu verecektir: planlamada uzun vadeli yaklaşım yalnızca bu kısıtlamayla yararlı olabilir.

Bu modelin dikkat çektiği potansiyel sonuçlardan biri de çok sayıda ekonomik karar vericinin varlığının sistemi kaosun eşiğine taşıyabilmesi. Piyasaların olmadığı bu modelde, giren ve çıkan bütün üretim fonksiyonlarının mükemmel iç içe geçtiği optimal plan bize piyasa dengesi modelinin bir benzerini veriyor. Herhangi bir sosyal planlamacının bulunmadığı ve her bir üretim teknolojisinin Kırmızı, Mavi, Yeşil ve Sarı dört firmaya ait olduğu değişik bir ekonomik modeli ele alalım. Her bir firmanın tüketicinin bu konudaki fayda fonksiyonunun belirsiz olduğu koşullarda her bir üretim teknolojisinin ne kadarını çalıştırması gerektiğine karar vermeye çalıştığını varsayalım. Her firmanın tıpkı sosyal planlamacı gibi akıl yürüttüğünü varsayalım. Her birinin diğerlerinden biraz farklı bir fayda fonksiyonunu temel alarak belli bir T dönemi için optimal bir plan oluşturduğunu ve ilk dönemin planını uygulamaya koymaya çalıştığını varsayalım. Ama, Kırmızı firma kendisinin kek yapabilmesi için Yeşil'in dört kilo yağ sağlayacağını varsayıyor, buna karşılık Yeşil yalnızca üç kilo üretmeyi planlıyor. Firmalar arasındaki akış uyumsuzlukları üretilen toplam faydanın açık vermesine ve her bir firmanın zarar etmesine yol açacaktır. Öte yandan, tüketicinin fayda fonksiyonu konusundaki belirsizliğe rağmen, her bir firma yakın gelecekteki teknolojik evrimi göz önünde tutmak amacıyla uzun vadeli düşünmeye eğilimli olacaktır. Böyle bir dünyada ekonomik karar vericilerin eğer biraz hatalı düşünürlerse doğacak eşgüdümsüzlük risklerinin ne kadar artacağını tartarak ne ölçüde uzun dönemli bir planlama yapmaları gerektiği konusunda dengeli bir karar verecekleri düşünülebilir. Dikkat ederseniz, *her bir karar verici ne kadar uzun dönemli bir plan yaparsa, uyumluluk sahasının engebeliliği de o kadar artacaktır!* Göstermedim, ama genel kural olarak böyle karar vericilerin ne ölçüde uzun dönemli planlama yapmaları gerektiğini ayarlarken, karar vericiler kümesini kaosun eşiğine ulaştıracaklarına inanmak istiyorum. Bu durumda piyasa benzerimiz dengeye ulaşmayacak, ama kendine özgü dengeye yakın bir dalgalanma gösterecektir. Bu koşullarda küçük ve büyük iflasların sistem boyunca yayıldığı görülecektir.

Konuyu daha da geniş bir temelde ele alarak karmaşık uyarlanımsal faillerin birbirlerinin davranışını optimal düzeyde tahmin etmek için, birbirlerinin karmaşık, dolayısıyla da kısıtlayıcı biçimde rasyonel optimal modellerini oluşturacaklar diye düşünebiliriz. Böyle uyarlanımsal failler pekâlâ kaosun eşiğine birlikte evrilebilirler. Bu düşünce çerçevesinin birkaç adımı var.

Birincisi, *sonlu veriler* söz konusu olduğunda, doğru genelleme yapma kapasitesi optimum düzeyde olan modellerin karmaşıklık düzeylerinin de orta derecede bir optimum düzey olması gerekiyor. Örneğin, geçtiğimiz 20 yıl boyunca 20 petrol fiyatından oluşan kümenin zaman içindeki seyrini biliyorsak, bütün noktaları birleştiren aşırı karmaşık bir model, bir başvuru çizelgesi olmaktan öteye gidemez, genelleştirme yapamaz. Veri yerleşiminin aşırı uygun olduğu bu durum veri sayısı kadar parametresi olan yüksek dereceli bir polinom denklem kullandığı durumları çağrıştırıyor. Nöral ağlar alanında aşırı sayıda gizli birim kullanıldığında veri yerleşiminin aşırı uygun olması durumuyla karşı karşıya kalınıyor. Bunun tam tersi bir durum olan, örneğin verilerin bir doğru üzerine yerleşmesi gibi aşırı basit bir modelde de, verilerdeki başlıca eğilimleri görme olanağı bulunmadığı için yeterince genelleştirme yapılamaz. Sonlu veriler söz konusu olduğunda, çoğu zaman genelleştirme olanağı bulunan optimal modeller, eldeki verilere uygun orta düzeyde karmaşık olanlar. Bir modelin karmaşıklığını, niteliklerini belirlemek için gerekli serbest parametre sayısıyla tanımlamak mümkün. Bu durumda, verileri yerleştirirken modeli yedi Fourier moduyla sınırlandırmak denenebilir.

İkincisi, uyarlanımsal failler sürdürdükleri ortak davranış çerçevesinde birbirlerinin modelini oluştururken, ötekinin yaklaşık davranışına ilişkin herhangi bir sonlu yaklaşık modelin *başarısız sonuç vermesi* durumunda, bu modelin yerine, göründüğü kadarıyla artık diğerinin davranışına en uygun model konumuna gelmiş olan optimal düzeyde karmaşık bir "komşu" model geçiyor. Burada önemli olan nokta, elimizdeki sonlu veri kümesinin, yaklaşık aynı karışıklıkta çok sayıda modele kabaca uygun düşebilmesi. Veri akışı ilerledikçe, örtüşen veri bölümleri aynı karmaşıklıktaki bir başka model kümesine ait komşu modellere optimal düzeyde uygun düşebiliyor.

Üçüncüsü, uyarlanımsal failler birbirlerinin davranışına ilişkin modellerini sürekli değiştirebilirler. Bir fail bir başka failin değişmiş modelini benimsediğinde, kendi karar verme kuralları, buna bağlı olarak da kendi davranışı da değişecektir. Bu durumda böyle faillerin birbirlerinin değişen davranış modellerini kullanarak birlikte evrilmeleri beklenecektir.

Dördüncüsü, birlikte evrilen bu türden davranışlar kaotik, düzenli ya da kaosun eşiğinde olabilir. Kaotik davranış öteki failin hızla değişen modellerine denk düşecektir. Düzenli davranış birbirlerine ilişkin modellerin karşılıklı bir tutarlılık içinde ilerleyen bir kümede kesişmesine denk düşecektir. Bu da tam bir davranış eşgüdümü sağlayarak rasyonel beklentiler ekonomik teorisine yaklaşacaktır. Kaosun eşiğindeyse, etkileşim içindeki faillerin birbirlerinin davranışına ilişkin modelleri değişme eğilimi göstererek havada asılı kalacak ve sistem boyunca çığ halinde değişimlere yol açacaktır.

Beşinci olarak kalitatif bir değerlendirme, diğer faillerin davranışlarına ilişkin optimum tahmin düzeyini korumak için sürekli çaba harcarken, uyarlanımsal faillerin birbirleri hakkında oluşturdukları optimal karmaşıklıktaki

sonlu modeli değiştireceklerini, böylece bütün sistemin kaosun eşiğine yaklaşacağını söyleyebiliriz. Dinamikler çok kararlıysa ve karşılıklı olarak tutarlıysa, o zaman her bir failin elinde diğer faillerin davranışları konusunda bol miktarda güvenilir veri bulunacaktır. Veriler arttıkça, doğal olarak her bir fail diğer faillerin davranışına ilişkin genelleme yapma kapasitesini geliştirerek, diğerlerinin eylemlerine ilişkin daha karmaşık bir model inşa etmeye çalışacaktır. Bu *daha karmaşık modelin* diğer faillerin davranışlarındaki ufak tefek değişikliklere daha duyarlı olması kaçınılmaz. Model daha engebeli bir sahada var olacak. Böylece, failler tahmin kapasitelerini geliştirmek için daha karmaşık modeller benimsedikçe, birlikte evrilen failler sistemi düzenli rejimden kaotik rejime doğru sürükleme eğilimi gösterecekler. Buna karşılık, kaotik rejimde diğer faillerin davranışları konusunda her bir failin elinde çok sınırlı veri var. Güvenilir veri bulunmamasının bir nedeni kaotik rejimde her bir failin diğerlerine ilişkin birbiri ardına modeller benimsemesi, bunun sonucunda da aslında kendi davranışını yöneten "yasayı" ya da karar verme kurallarını değiştirmesi. Güvenilir verilerin çok az olduğu koşullarda, her bir fail genellemeler yapma kapasitesini optimize etmek için diğer faillerin davranışına ilişkin *daha az karmaşık bir model* oluşturmaya çalışıyor. Karmaşıklık düzeyi daha düşük olan bu modeller başkalarının davranışlarına daha az duyarlı oluyor, dolayısıyla da daha düz sahalarda varlığını sürdürüyor. Daha basit modellere geçiş sistemi kaotik rejimden düzenli rejime doğru çekiyor. Ben genelde bu sürecin kaosun eşiğine yönelmeye yol açacağını umuyorum.

Bu çerçeve hiç test edilmedi. Ama göründüğü kadarıyla umut vadediyor. Mevcut durumda, etkileşim içindeki faillerin eşgüdümünü başarıyla nitelendirmeye olanak verecek, geniş kabul gören bir çerçeve yok. Klasik ekonomide bu mesele serbest piyasa mekanizmasıyla piyasaları dengeleyen görünmez el kavramıyla açıklanıyor. Ama ekonomide birden çok mal varsa görünmez el başarısız olabilir. Arz ve talebi eşitleyen denge fiyatı, fiyatlardaki dalgalanmalar karşısında kararsızlaşabilir. Oyun teorisindeki Nash dengeleri eşgüdüm için ikinci bir çerçeve sunuyor. Bununla birlikte, genellikle ekonomide Nash dengesindeki yakınsamayı güvence altında tutacak dinamikler bulunmuyor. Kaldı ki, tutsak ikileminde görüldüğü gibi, Nash dengeleri çoğu zaman özgül iyi çözümler sunmuyor. Ekonomideki rasyonel beklentiler faillerin inançlarının birbirine yaklaşması nedeniyle balonlar üzerine spekülasyon yapmanın rasyonel bir yaklaşım olabileceğini savunuyor. Ama herhangi bir sonlu veri söz konusu olduğunda her zaman bu verilere uyan birden çok model ya da beklenti olabilir. Faillerin oluşturabilecekleri modellerin karmaşıklığı arttıkça, verilere uyabilecek model seçenekleri kümesi de giderek genişleyecektir. Bu da bütün faillerin herhangi bir beklentide ya da beklenti vektöründe buluşmasının kesin olmadığını düşündürüyor (Grammont, kişisel iletişim). Fail davranışlarının eşgüdümünü sağlayacak genel bir çerçeve bulmaya yönelik bu gibi yerleşik çabalar yerine, bizim burada özetlediğimiz yaklaşımda faillerin birbirlerinin

davranışına ilişkin tahminlerini optimal düzeye çıkarma çabalarının kaosun eşiğine doğru birlikte evrilme sürecinde eşgüdüme girebileceği umuluyor. Bu yaklaşım doğrulanırsa, *E. coli*'nin ve şirket yöneticilerinin kendi dünyalarının parçası olan diğer faillerin optimal düzeyde karmaşık, sınırlı ölçüde rasyonel modellerini oluşturduklarını anlamamız kolaylaşabilir.

Bu kitapta böyle ekonomik modellere neden ihtiyaç var? Ekonomi fayda türünden şeyleri optimize etmek için kaynak dağılımını inceler. Beşinci ve altıncı bölümlerde dile getirdiğimiz karmaşık sistemlerin içsel olarak ve hep birlikte kaosun eşiğine ulaştıklarını ileri süren cüretkar hipotezleri ekonomik sistemlere genelleştirmek istersek, kendiliğinden örgütlenmeyle seçilimin uyumlu evliliği çalışmamız çerçevesinde birlikte yarattığımız ve dönüştürdüğümüz bu dengesiz dünyada bize kim olduğumuzu ve nasıl var olduğumuzu açıklamalarını isteyeceklerimizin listesine Charles Darwin ve Adam Smith'i de almamız gerekiyor.

ÖZET

Amacımız karmaşık sistemlerin nasıl var olabildiklerini ve nasıl uyarlanım yapabildiklerini anlamak. Beşinci bölümde tartışıldığı gibi, güncel teorilerde temel alınan dinamik sistemlerde moleküller, genler, organizmalar, nöronlar, bilişsel öğeler ya da kültürel roller başlıca değişkenleri oluşturabiliyor. Ancak bu teorilerde mikroskobik bir teoriye ya da değişkenler arasındaki işlevsel bağlantılarla ilgili açıklamalara dayanılmıyor. Oysa bu bağlantıların gözleme dayalı olanlardan pratikte rastgele seçilenlere kadar farklı bir takım dışsal ölçütler temelinde önerilmesi ve tanımlanması gerekiyor.

Bu bölümde, gramer uzayından rastgele örneklerle yeni bir model sınıfını tanıttım. Standart dinamik teorilerinin tersine, gramer modelleri bize değişkenler arasındaki işlevsel bağlantılara ilişkin bir teori sunuyor. Bu yaklaşımda otokatalitik peptid ve RNA sistemlerine ilişkin çalışmaların genelleştirilmesi ve yakın geçmişte Fontana'nın bu çalışmayı algoritmik bir kimyaya (AlChemy) genişletmesi temel alınıyor. Burada genelleştirmeyi daha ileri götürerek, gelişigüzel uzunlukta olabilen sembol dizgilerin sonlu kuvvet kümelerini ele aldım. Düzenli dizgi kümeleri girdi demetleri işlevi gören düzenli dizgi kümeleri üzerinde işlem yapan makineler olarak, benzersiz çıktı olarak dizgi demetleri üretiyorlar. Çıktı dizgilerinin sayı ve uzunlukları, girdilerin ve makine işlevi gören dizgilerin sayı ve uzunluklarına bağlı olarak kısıtlanmış durumda; bu da sonlu sayıda sonlu uzunlukta dizgilerle başlatılması durumunda bu sitemin sonlu sayıda yinelemeden sonra sonlu özellikte kalmasını güvence altına alıyor. Her bir gramer bu kümenin benzersiz bir şekilde kendisiyle eşlenmesini açıklıyor. Sembol dizgilerin aracılık ettiği birbirine dönüşümler sembol dizgiler arasındaki işlevsel bağlantılara denk düşüyor.

Bu dizgiler dünyasında, bu kitapta Püskürmeler, Şimşek Topları, Mantarlar, Sabit ya da Hareketli Yumurtalar, Filigran Sisler ve Bezelye Çorbaları olarak

adlandırılan bir takım yeni dinamik nesne türleri ortaya çıkıyor ve dizgi uzayına yerleşiyor. Bu türden kümelerin, bileşimsel karakterleri yanında dinamik davranışlarını da ele alabiliriz. Dizgi uzayında bir ortak kimlik operatörü olan Yumurta bir limit döngüde ya da bir kaotik çekicide kendi dizgilerini kalıcı halde yeniden yaratabilir.

Yumurtalar ve otokatalitik Mantarlar ve benzeri diğer kümeler doğal entegre işlev, hatta faillik modelleri olabilir. Bu modellerde sembol dizgiler molekülleri, nöral aktiviteleri, bilişsel öğeleri, mal ve hizmetleri ya da kültürel rolleri temsil edebilir. O halde bu nesnelerden prebiyotik molekül evrimi, karşılıklı yarar gözeten ya da rekabetçi etkileşimlerle birlikte evrilen ekosistemler ve organizmalar ve paralel–işlemli nöral sistem, ego sistemi, ekonomik sistem ve kültürel sistem modelleri olarak yararlanabiliriz. Her durumda, işlevsel entegrasyon ve transformasyon modelleri elde ederiz.

Biyoloji büyük ölçüde tarihsel bir bilim ama yasalara da odak oluşturabilir. Tarihsel bilimlerde yasalardan nasıl söz edilebileceği tartışması eskiden beri sürüyor. Gramer modelleri bize bu gibi soruları yanıtlama olanağı sunuyor. Dizgi uzayının böyle herhangi bir sistemin bulunduğu özgül bir bölgesi çoğu zaman kritik ölçüde donmuş kazalara bağımlı olabilir, ama buna rağmen faz geçişleri, ufak tedirgenmelerle tetiklenen zincirleme olayların büyüklükleri ve Püskürmeler, Mantarlar, Yumurtalar ve Sislerin istatistiksel bağlantısallık özellikleri gibi fenomenlerin hepsi yasa benzeri güçlü davranışlar gösterebilir. Bu da bize ihtiyaç duyduğumuz kavramsal çerçeveyi sağlayabilir: sürekli gelişen ve işlevsel açıdan entegre yeni biçimlere dönüşen bir yasa, kaza, tasarım ya da seçilim odağı.

Sanki yeni bir Carnot bekliyoruz. Gramer modelleri bize bağlantılı saf süreçlerden oluşan dünya modellerini inceleme olanağı sunuyor. Bu süreçler genellikle geri dönüşlü değiller, bu nedenle de bunlar gelişigüzel tarzda denge halinden uzak sistemler sayılabilirler. Elimizde bu türden sistemlerin davranışını açıklayan herhangi bir genel teori yok. Nitekim, böyle sistemler inşa edersek, bunlar haklarında hiçbir tahminde bulunamayacağımız evrensel bilgisayarlar olarak işlev görebilirler. Ancak dönüşümlerini kendileri yöneten bağlantılı süreçlerden oluşan, otokatalitik kümelerin belirdiği ve gideren artan karmaşıklıkta bir dalganın ön cephesinde birlikte evrilen, birbirlerinin modellerini inşa eden, sürekli dönüşen, sürekli donma kazalarına uğrayan ve çığ halinde değişimlerin yaşandığı dünya modelleri oluştursak, belki de o zaman genel ilkelere ulaşabileceğiz.

Bu bölümde, genel ilke olabilecek bir öneri sundum: Hangi değişkenlerin birbiriyle etkileşime girebileceği moleküler değişkenleri tarafından düzenlenebilen, kendiliğinden inşa olan, dengeden uzak açık sistemler, kritik altı davranışla kritik üstü davranış arasında faz geçişine evrilen örgütlenmeler yaratabilir. Her bir kesecik, kompartıman ya da hücre hafifçe kritik altı olabilir. Buna karşılık, birbirleriyle etkileşim içindeki kesecik, kompartıman ya

da hücre sistemleri bir bütün olarak kritik üstü olabilir. Biyosferdeki toplam organik molekül çeşitliliği ve protein çeşitliliğine ilişkin kaba tahminler bir bütün olarak biyosferin çok kritik üstü olabileceğini düşündürüyor. Aynı tahmini hesaplar insan hücrelerinin, dolayısıyla da diğer bütün hücrelerin biraz kritik altı olabileceğine işaret ediyor. Eğer bu doğruysa, yaşam 3,8 milyar yıldır kritik altı–kritik üstü sınıra saygı gösteriyor demektir. Hücreler bu sınıra doğru evrilmiş olabilirler. Toplam molekül çeşitliliğindeki artışa yol açan etmenlerden biri biyosfer bütününün kritik üstü karakteri olabilir. Bu doğruysa, molekül çeşitliliğindeki artışın kaynağı kritik üstülük olabilir. Kendiliğinden inşa olan açık moleküler sistemlerin evriminde rol alan bir çekici olarak faz geçişi, dikkatlerimizi Carnot'nun önermeyi isteyeceği türden bir yanıta yöneltecek bir ipucu olabilir.

Bu bölümde ele alınan başlıca gündem maddesinde her bir gramer, kimya ya da işlevsel tamamlayıcılık yasalarına denk düşen farazi bir küme olarak ele alınarak parametreleri belirlenmiş bir gramer uzayının bazı bölgelerindeki çeşitli gramerler analiz edildiğinde, az sayıda geniş kapsamlı rejimin belireceği varsayımı temel alınıyor. Bu gibi bütüne özgü ortak davranışlarla moleküller, organizmalar ve nöral, psikolojik, ekonomik ya da kültürel veriler arasında eşleme yapabilirsek, kimya, biyoloji ve sosyal bilimlerin bu alanlarındaki fenomenleri açıklayabilmek için gerekli işlevsel bir evrensellik sınıfı bulmuş olabiliriz. Beşinci ve altıncı bölümlerde karmaşık sistemlerin gerek iç yapıları gerekse karşılıklı etkileşimleri açısından kaosun eşiğine adapte olabileceklerini ve oraya doğru birlikte evrilebileceklerini vurgulamıştım. Bu bölümde bu çabalar işlevsel açıdan birbirleriyle bağlantılı birlikte evrilen sistemlerin belirişini anlama doğrultusunda daha da genişletildi. Nitekim bu sayede bir başka cüretkar hipotezin temellerini keşfettik. Birlikte evrilen uyarlanımsal failler birbirlerinin davranışını mümkün olduğunca iyi öngörmeye çalışırken, birbirlerine ilişkin optimum karmaşıklıkta ama sürekli değişen bu modeller aracılığıyla ortak davranışlarının eşgüdümünü de sağlıyor olabilirler. Bir kez daha, böylece kaosun eşiğine ulaşıldığından kuşkulanıyoruz. *E. coli* ve IBM'in birbirlerinin dünyasını aynı tarzda bilmeleri gerekmiyor.

ÜÇÜNCÜ KISIM

Düzen ve Ontogenez

Kitabın bundan sonraki bölümünde güncel organizmalarda ontogenez incelenecek. On birinci bölümden önceki bu giriş sayfalarında ontogenezle ilgili iki ana problemi özetlemek istiyorum: hücre farklılaşması ve morfogenez (güzel bir genel tartışma için, bkz. Gurdon 1974). Bu konulardan ilki hücrelerin birbirlerinden farklı hale gelmelerini sağlayan bütün süreçleri kapsıyor; ikinci konu ise aynı tipte ya da farklı tiplerde hücrelerin eşgüdüm içine girip dokular, organlar ve morfolojiler olarak örgütlenmelerini sağlayan bütün süreçleri kapsıyor. On bir, on iki ve on üçüncü bölümlerde hücre farklılaşmasının kontrol altında tutulması, on dördüncü bölümde ise morfogenez tartışılıyor. Bunlar çok geniş konular. Burada yalnızca ontogenezle ilgili iki özellik olan altta yatan genomik ve biyokimyasal sistemin kendiliğinden örgütlenen nitelikleri ile seçilime bağlı niteliklerini ayırt etmeyi ve bu ikisini birlikte ele almanın bir yolu olup olmadığını bulmayı amaçlıyorum. Ontogenez tartışmamızın yararlı olabilmesi için hem bu konular üzerine düşünmenin farklı yöntemlerini belirlememiz hem de bunları araştırma programlarına dönüştürmenin yollarını bulmamız gerekiyor.

Çok hücreli organizmalar hiç değilse geç Prekambriyen dönemden beri varlıklarını sürdürüyorlar. Altı yüz milyonu aşan bu süre içinde ontogenezin başlıca özelliklerinin değiştiğini düşünmek için bir neden yok. Hemen hemen bütün çok hücreli bitki ve hayvanlar tek hücreyle işe başlıyorlar. Zigot olarak adlandırdığımız bu tek hücre genellikle erkek ve dişi gametlerin birleşmesiyle oluşuyor. Gelişme sırasında bu tek hücre 10 ile 50 arasında mitoz bölünme geçirerek, erişkini oluşturan $2^{10} = 10^3$ ile $2^{50} = 10^{15}$ arasında değişen sayıda hücreyi yaratıyor. Hemen hemen bütün organizmalarda ontogenezin belki de en temel özelliği, organizmadaki bütün hücrelerde genetik talimatlar kümesinin birbirinin aynı olması. İyi bilinen –iyi bilinmesine rağmen hepimizi büyülemesi gereken– örnek havuç (Steward 1958; Steward, Mapes vd. 1 964). Olgun havuç tek tek hücrelerine ayrılabiliyor; uygun koşullarda –ister kök hücresi olsun ister kambiyum ya da yaprak hücresi– herhangi bir hücrenin bölünmesi indüklenerek bu hücrenin ilkel bir doku kütlesi oluşturması, organogenez sürecine girmesi ve bütün bir havucu örgütlemesi sağlanabiliyor. Bu da her bir havuç hücresinde havucun bütününü oluşturmak için gerekli genetik talimatların bulunduğu anlamına geliyor. Bir başka deyişle, ontogenez muazzam bir kendiliğinden örgütlenme örneği oluşturuyor.

Bununla birlikte çokhücreli organizmaların hepsinde bütün hücrelerinin aynı bilgileri taşıdığı tam olarak doğru değil. Bazı durumlarda kromozom çiftleri kaybolmuş ya da anne ya da *babadan gelen kromozomlar kaybolmuş olabiliyor. Çok seyrek görülen bazı durumlarda organizmanın yalnızca bazı hücrelerinde genomun özgül bazı genlerinin sayıca arttığını, fazladan kopyalar oluştuğunu gözlemliyoruz. Örneğin, meyve sineği* Drosophila melanogaster*'in yumurtayı örten koryondaki proteinleri üretmekten sorumlu*

koryon genlerinin sayısı, koryonu üreten hücrelerde daha fazla (Spradling ve Mahowald 1980). Yine de bu gibi değişikler hayli seyrek. Göründüğü kadarıyla, organizmadaki birbirinden farklı bütün hücrelerde DNA'nın birbirinin aynı olduğu neredeyse evrensel bir gerçek. Bu tekdüzelik bizi biyolojinin temel dogmasına götürüyor: Organizmadaki hücreler birbirinden farklıdır, çünkü farklı hücrelerde farklı genler ifade edilmektedir. Farklı hücre tiplerinin genetik kimliği söz konusu olduğunda da organizmada gen ifadesini kontrol eden ve eşgüdümünü sağlayan mekanizmaların anlaşılması konusuna odaklanılıyor. Hücre farklılaşmasının ve morfogenezin orkestra şefi işte bu genom düzenleyici sistem. Nitekim bu yaklaşım birinci bölümde tartıştığımız Weismann doktrininin (1885, 1904) çağdaş ifadesini oluşturuyor. Gelişim programı genom sistemi tarafından oluşturuluyor.

Bu genom sisteminde karmaşıklık olasılığına genel bir bakış, harcanacak emeğe değer bir çaba olacaktır. Üst memelilerde ortalama büyüklükte yaklaşık 2 milyon proteini kodlamaya yeterli DNA var. Organizmadaki şu ya da bu hücre tipinde bulunan mesajcı RNA türlerinin çeşitliliği temel alındığında, farklı protein çeşitlerinin toplam sayısı 20.000 ile 100.000 arasında olabilir (Alberts, Bray vd. 1983). Buna karşılık, her bir proteinin sentez edilip edilmemesinin, izleyen bölümlerde ayrıntılı olarak ele alacağımız çeşitli düzenleyici genlerin ve süreçlerin kontrolü altında olduğu neredeyse kesin. Proteinleri kodlayan yapısal genlere odaklandığımızda ve konuyu basitleştirerek her bir proteinin hücrede var ya da yok olduğunu hayal ettiğimizde, en az $2^{20.000}$ kombinatoryal gen ifadesi örüntüsü olabileceği sonucuna varıyoruz. Bu da 10^{6000} demek ve bilinen evrendeki hidrojen atomu sayısından çok daha büyük bir sayı. Ontogenez sırasında genom düzenleyici sistem gen aktivitesi örüntülerini kısıtlayarak yararlı davranışların ortaya çıkmasını sağlıyor. Basitçe dile getirirsek, mesele bu eşgüdümün nasıl gerçekleştiğini ve nasıl evrilmiş olabileceğini anlamak. İzleyen bölümlerin temelinde yatan düşünce, genom düzenleyici sistemlerin yüksek düzeyde düzen içeren niteliklerinden çoğunun karmaşık kontrol sistemlerinin seçilime neredeyse hiç gerek duymaksızın kendiliğinden örgütlenmiş, kendiliğinden özellikler olduğu düşüncesi. Eğer ontogenez sürecinde gözlemlediğimiz düzen, büyük ölçüde karmaşık kontrol sistemlerinin doğal özelliklerini yansıtıyorsa, evrimsel biyolojiyi yeniden ele almamız gerekiyor. Düzen kaynaklarının bazıları seçilimin dışındaki süreçler.

Hücre Farklılaşması

Mitoz bölünmeler sırasında zigottaki hücrelerin soyları hücre farklılaşması adı verilen bir süreçte birbirinden ayrılıyor. Bilinen organizmaların hemen hepsinde farklılaşma aşağı doğru dallanarak, bir hücre tipinin iki ya da birkaç yeni hücre tipini doğurması, onların da dallanarak diğer birkaç hücre tipini doğurması yoluyla ilerliyor ve böylece sonunda erişkin organizmaya

ulaşılıyor gerçekleşiyor. Kambriyen dönemdeki metazoa ve metafita ontogenezini doğrudan incelememiz mümkün değil, ama onların da dallanma yoluyla farklılaştıklarını varsayıyoruz. Sonuç olarak bu yollar ontogenezin temel özellikleri.

Farklılaşmanın üç yolu olduğu tahmin ediliyor (Gurdon 1974):

1. *Tek bir hücre zaman içinde farklılaşıyor. Aynı şekilde, tek bir hücre ve yavruları zaman içinde farklılaşıyor, ama bütün yavrular birbirinin aynı oluyor. Bu değişim örüntüsünde yalnızca mitoz bölünme işe karışıyor.*
2. *İki yavru hücre birbirlerinden farklılaşıyor. Bunlardan biri ana hücreyle aynı kalmaya devam ederse, ona kök hücre adı veriliyor. Bir seçenek de iki yavru hücrenin hem birbirlerinden hem de ana hücreden farklılaşması. Bu tür dallanma yoluyla farklılaşmanın hücre içinden kontrol edildiği hemen hemen kesin. Genellikle, iki yavru hücre bölünme sırasında farklı durumlarda konumlandıkları için, belki de başlıca moleküllerin farklı dağılımları nedeniyle farklılaştıkları tahmin ediliyor. Örnek olarak yumuşakçaların (Dohmen ve Verdonk 1979), yuvarlak solucan (nematod)* Caenorhabditis elegans*'ın ve mayaların gelişimindeki asimetrik bölünmeler ve çekirgelerdeki nöral gelişim verilebilir.*
3. *Hücreler ortamdan ya da diğer hücrelerden kaynaklanan dış faktörlere maruz kalarak da farklılaşıyorlar. Bunun klasik örneği omurgalı embriyo gelişiminin erken evresinde ektodermin alttaki mezodermal germ yaprağıyla temas etmesi sonucunda nöroektodermi oluşturmaya indüklenmesi. Omurgalıların gelişiminde böyle çok örnek var, bunlardan biri de gözün ve kulağın farklılaşmasını başlatan ardışık olaylar dizisi. Bu olayların çoğunda özgül bir hücreden komşu hücreye bazı maddelerin, tahminen küçük moleküllerin geçtiği ve bunların normal başlatıcı etkenler oldukları düşünülüyor.*

Normalde nöroektodermin gelişimini başlatan molekülleri izole etmeye yönelik ilk çabalarda ortaya çıkan çarpıcı noktalardan biri, hücre tiplerinin çok az sayıda farklılaşma yoluyla kısıtlandığının görülmesiydi. Embriyondaki ektodermin nörektoderme farklılaşmasını çeşitli bileşikler, saf kimyasal maddeler, hatta pH değişiklikleri ve saf su gibi etkenler indükleyebiliyordu. Belirleyici önem taşıyan nokta da, ektodermin izleyeceği yol açısından yalnızca iki seçenek arasında asılı kalması ve nöroektoderme farklılaşmasının normal ve anormal çeşitli uyaranlar tarafından başlatılabilmesiydi.

Yetkinlik adı verilen iki ya da az sayıda seçenek arasında asılı kalma özelliğinin neredeyse doğrudan gelişim yollarının dallanmasıyla ilişkili olduğu açık. Öte yandan, dallanan yolların da her bir hücre tipinin aslında çok kısıtlı gen ifadesi örüntüsü olduğunu yansıttığı da neredeyse kesin. Ontogenezin

her bir evresinde her bir hücre tipinin yalnızca birkaç komşu hücre tipine erişim olanağı var. İndüktörün yarattığı farklılaşma adımının özgüllüğü yanıt veren hücre tarafından ve hücrenin önündeki değişim yollarındaki kısıtlılıkların etkisiyle belirleniyor. Dolayısıyla hem dallanan yollar hem de ilgili yetkin hücrenin asılı kalmış özellikleri şöyle bir düşünceyi dile getirmemize olanak veriyor: $2^{20.000}$ ile $2^{100.000}$ arasında gen ifadesi olanağı bulunmasına karşın, hücre tiplerinin önünde son derece kısıtlı örüntü seçenekleri bulunduğunu anlıyoruz. Bu durumda indükleyici dış sinyallerin bu kısıtlı örüntü ya da hücre tiplerinin her birinde tetikleyebilecekleri değişimler yalnızca az sayıda örüntüyle sınırlı.

İzleyen bölümlerde Kambriyen döneminden beri hücre tiplerinin asılı kalmış niteliklerine ve dallanarak farklılaşmanın evrenselliğine ulaşmanın ve bunları sürdürmenin yoğun bir seçilim gerektirmediğini göreceğiz. Muazzam genişlikteki bir genom düzenleyici sistemler sınıfına karşın, son derece az sayıda seçenek arasında asılı kalmış çok kısıtlı hücre tipleri ve düzenli gen aktivitesi örüntüleriyle karşı karşıyayız ve bunların her biri de yalnızca az sayıda hücre tipine ya da gen aktivitesi örüntüsüne dönüşebiliyor. Beşinci bölümdeki paralel–işlemli Boole ağlarını hatırlayın. Bunlar düzenli rejimde, karmaşık rejimde ya da kaotik rejimde var olabiliyorlardı. Bir rejimden diğerine faz geçişi, değişkenler arasındaki bağlantı zenginliği gibi basit bazı sistem parametreleri tarafından yönetiliyordu. Ontogenezde karşılaştığımız düzenin, tam da paralel–işlemli ağlarda kendiliğinden ortaya çıkan çok düzenli rejim olduğunu düşünüyorum. Ayrıca, seçilimin genom sistemlerinin kaosun sınırındaki düzenli rejimlerde gerçekleşmesini sağlayarak, bu gibi sistemlerin karmaşık gen eşgüdümü görevlerini yerine getirme ve etkili bir evrim geçirme kapasitelerini optimum düzeye çıkarıyor olabileceğini ileri süreceğim.

Düzenli rejimin çarpıcı özelliklerinden biri, içerdiği karmaşık paralel–işlemli sistemlerin ortak niteliklerinin ontogenez ve hücre farklılaşmasının ayırt edici diğer birçok niteliğini de açıklayabilmesi. Bu nitelikler arasında organizmanın genomik karmaşıklık düzeyine bağlı hücre tipi sayısını, hücrede bir gen aktivitesi geçici olarak değiştirildiğinde ortaya çıkan çığ tarzındaki gen aktivitesi değişikliklerini, bir organizmanın farklı hücre tiplerindeki gen aktivitesi örüntüleri arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları, hatta bir organizmada olağanüstü koşullarda yeniden ifade edilmeye başlanan arkaik hücre tiplerinin varlığını sayabiliriz. İzleyen üç bölümde dile getireceğimiz ve sezgilere hiç de uygun olmayan asıl mesele, ontogenezde gözlemlediğimiz güçlü düzenin, esas olarak, yoğun biçimde karmaşık sistemlerde beklenmedik ve güçlü bir düzen eğiliminin belirişiyle açıklamamız. Seçilim daha baştan böyle bir düzen üzerinde çalışmaya başlıyor. Ve eğer doğrulanırsa şahane olacak, düzenle kaos arasındaki sınıra seçilimle adapte olmanın, kendiliğinden örgütlenmeyle seçilim arasındaki bu evliliğin biyolojinin tarih dışı evrensel yasalarından biri olabileceğini savunacağım.

Morfogenez ve Örüntü Oluşumu

Ontogenez düzenli bir organizmada gerçekleşiyor: Hücrelerden oluşan dokular, dokulardan oluşan organlar, düzgün bir sırayla gelişen organlar. Uzaysal örgütlenme ya da örüntü oluşumu hücrelerin eşgüdümlü, bağlantılı davranışlarını yansıtıyor olsa gerek. On dördüncü bölümde bu morfogenez konusu ele alınıyor. Morfogenez konusuna yaklaşımımızın genel çerçevesi hücre tiplerinin özgül bazı diğer hücre tiplerine tutunuyor olabileceği, belli yönelimlerle ve kontrollü bir hızla bölünerek düzenli uzaysal örüntüler oluşturuyor olabileceği, birbirleriyle ilişkili yer değiştirebilecekleri, birbirleri üzerine fiziksel kuvvetler uygulayarak şekiller oluşmasına yol açabilecekleri ve komşu ya da uzak hücrelerle kimyasal ya da fiziksel sinyal alışverişi yoluyla olgunlaşma sürecindeki dokunun belli noktalarında farklılaşmayı, büyümeyi ya da tek tek hücrelerin alacağı biçimleri kontrol edebilecekleri türünden fikirleri kapsıyor. Bazı organizmalarda bu süreçlerin seyrine ilişkin bol miktarda bilgimiz var. Nasıl ki hücre farklılaşmasının derinlerde yatan bazı özelliklerinin ne ölçüde seçilimin başarısı olduğunu merak ediyorsak, aynı şekilde morfogenezin genel bazı özellikleri olup olmadığını ve eğer böyle özellikler varsa bunların ne ölçüde karmaşık bir genom düzenleyici sistem kılavuzluğundaki bağlantılı hücrelerin kaçınılmaz özelliklerini yansıttığını da sorabiliriz?

Burada irdelemeye çalıştığımız sorunlar eskiden dile getirilmiş olanları da kapsıyor. Örneğin D'Arcy Thompson (1942) basit fiziksel biçimleri birbirine çok benzeyen çok sayıda organizma örneğini meşhur etmişti. Örneğin, ışınlılardaki (Radiolaria) spiküller tıpkı sabun köpükleri gibi adeta yüzey gerilimini en aza indirmeye çalışan protoplazmik baloncukları birbirinden ayıran ince boşluklardan geçirerek dağılıyor. Böyle açıkça fiziksel nitelikleri morfogenezde nasıl ayırt edebiliriz? Peki kendiliğinden düzenle seçilim arasındaki ilişkiyi araştırırken, genomun ve genom evriminin biyolojik olmayan bu morfogenetik süreçleri kullanma, değiştirme ve onlarla kısıtlanma yollarını nasıl ele almalıyız? Morfogenez yalnızca genomun "yaptıklarıyla" sınırlı kalmıyor; genom tarafından zamanda ve uzayda kodlanan proteinlerin yapısal ve katalitik niteliklerinin, güvenilir biçimler oluşturmak üzere protein olmayan materyallerle ve fiziksel ve kimyasal kuvvetlerle zamanda ve uzayda uyumlu bir şekilde çalışmasıyla ortaya çıkan sonuçları da kapsıyor. Yalnızca genlerin morfolojiyi nasıl etkilediğini anlamak yetmiyor, aynı zamanda bunların morfogenetik süreçlerin bütünüyle nasıl kaynaştığını ve sürecin nasıl evrildiğini de anlamak gerekiyor.

On dördüncü bölümde cıvık mantarlardan (mikromisetler) meyve sineklerine, yumuşakçalara ve omurgalılara kadar çok geniş bir yelpazedeki organizmalarda morfogenezin indüksiyondan örüntü kopyalamaya, yenilenmeden örüntü oluşumuna ve morfogeneze kadar farklı özelliklerini tartışacağız. Her gelişim mekanizmasının iyi tanımlanmış ve doğal bir biçim ailesini doğurdu-

ğu kavramı ele alacağımız temel kavramlardan birini oluşturuyor. Gelişim mekanizmasının parametreleri değiştikçe bu ailelerin üyeleri arasında kaymalar gerçekleşiyor. Parametreler yavaş yavaş değişirken ortaya çıkan morfolojileri de morfolojik komşular terimiyle tanımlıyoruz. Bu da Webster ve Goodwin'in (1982) birinci bölümde değindiğimiz yapısalcı yaklaşımlarının konusu. Kendiliğinden örgütlenme ve seçilimin morfolojik açıdan uygun bir şekilde bir araya gelmesinin başlıca iki sonucu var. Birincisi, bazı gelişim mekanizmaları morfogenezin evrimine bağlanıyor. Evrim sürecinde bu gibi mekanizmaların keşfedilmesi sanki adeta kaçınılmaz. Bunun sonucunda da, el altında bazı biçim aileleri bulunuyor. İkincisi, hangi biçim aileleriyle karşı karşıya olursa olsun, seçilimin gelişim mekanizmalarının parametre uzayında geniş hacim kaplayan biçimlerden ya da morfolojilerden kaçınması hiç de kolay değil. İşte tam da yönetici mekanizmalar aracılığıyla doğal olarak ortaya çıkan bu biçimlerle karşılaşmayı beklememiz gerekiyor.

Özetlersek, üçüncü bölümde ontogenez sürecinde onlarca hatta yüz binlerce gen bulunan sistemlerde hücre farklılaşmasını yöneten gen aktivitelerinin bizi hayretler içinde bırakan eşgüdüm sürecinin derinlerinde yatan kendiliğinden örgütlenme işaretlerini arıyor ve buluyoruz. Bu bulgular geniş bir paralel–işlemli düzenleyici sistemler sınıfında beklenmedik bir düzenin belirişini yansıtıyor. Aynı şekilde, morfogenezin temelinde yatan başlıca kimyasal ve fiziksel mekanizmaların çoğunun, etkileşim halindeki hücrelerin doğal olarak beliren özellikleri olduğunu görüyoruz. Seçilimin elinin altında her zaman bu mekanizmalarla ortaya çıkan doğal biçim aileleri var. Kanımca seçilim ontogenezin doğal iç bütünlüğüne şekil vermiş, ama onu icat etmek zorunda kalmamış olabilir.

ON BİRİNCİ BÖLÜM

Düzenleyici Genetik Devrelerin Mimari Yapısı ve Bu Yapının Evrimi

Bitkilerde ve hayvanlarda hücre farklılaşması, genlerdeki diğer genlerin aktivitelerini değiştirme kapasitesinin sonucudur. Yani, üçüncü bölümün girişinde belirtildiği gibi, hücre tipleri arasındaki farklılıklar, büyük ölçüde farklı gen kümelerinin aktif olmasına bağlıdır. Öte yandan, Jacob ve Monod'un laktoz operonu üzerine ufuk açıcı çalışmalarını (1961, 1963) yayınlamalarından ve Monod'nun *Le Hasard et la Nécessité* (*Rastlantı ve Zorunluluk*, 1971) kitabında büyük bir zarafetle açıklamasından bu yana bilindiği gibi, allosterik etkileşimlerin varlığı bir molekülün enzim aktivitelerini ya da kontrol uygulayan molekülle hiçbir ilişkisi olmayan diğer efektör moleküllerin sentezini kontrol etmesini mümkün kılıyor. Bu özgürlük de gen kontrol sistemlerinin "sibernetik" boyutlarının gelişigüzel karmaşıklığa ulaşmasını mümkün kılıyor.

Bu bölümde, bu sibernetik kontrol sistemlerinin bağlantı şeması ve evrimi üzerine düşünmemize olanak verecek bir teorik yaklaşım tanımlayıp geliştireceğiz. Bu işe girişirken bir kez daha günümüzdeki kavramsal geleneği yansıtan beklentilerimize değinmekte yarar var. Kanımca bu gelenek yetersiz kalıyor. Genom sistemini ontogenezin gerçekleşmesini sağlayan bir gelişim programını uygulayan bir tür biyokimyasal bilgisayar olarak ele almaya çok alıştık. Oysa deneyimlerimizden gerçek bilgisayar programlarının ne denli karmaşık ve çetrefil olduğunu, çoğu zaman da küçük hatalara kırılgan tepkiler verdiğini biliyoruz. *Her* algoritma için bilgisayar programı yazılabileceğini biliyoruz. Seçilimin yararsız programları elediğini ve gelişime kılavuzluk eden seyrek çapraşık, dengeli ama tamponlu bazı programların ortaya çıkmasını sağladığını varsayıyoruz. Programların hemen hemen her algoritma işlemini yapabileceğine ve muazzam sayıda gelişim programı arasından hangisinin uygun olduğunun tek başına seçilim tarafından belirlendiğine ilişkin kaba yaklaşım, ontogenezin başlıca failinin genom olduğu kavramımıza ve seçilimin yegâne düzen kaynağı olduğu şeklindeki yaygın görüşe uyuyor. Seçilim olmasa bile düzenli gelişim programlarına benzer bir şeylerin var olabileceği fikri insana saçma geliyor. "Rastgele" bir program ne yapabilir ki deniliyor?

Bu yaklaşımlar kümesinin temelsiz, daha da kötüsü yanıltıcı olduğu kanısındayım. Bu nedenle de bu bölümde ve on ikinci bölümde genetik düzenleyici devrelerde oluşması *beklenen bağlantı şemasını ya da mimari yapıyı* ve bu gibi ağlarda ortaya çıkması *beklenen dinamik davranışı* temel alan rastgele gelişim programlarına ilişkin bir teori geliştirmeye çalışacağım. Öncelikle bu ağların mutasyonel kuvvetler karşısında sağlam bir istatistiksel yapı ve davranış sergilediklerini ele alan bir teori geliştireceğim. Seçilimin etkisini göstermesinden önce bol miktarda düzen olduğunu göreceğiz. İleriye dönük bir özet yaparsak: Genom çok sayıda genin ve gen ürünlerinin doğrudan ya da dolaylı yoldan birbirlerinin aktivitelerini düzenlediği bir sistem. Moleküler ve evrimsel biyoloji genomların yapısını ve dinamik davranışını analiz etmeyi amaçlamakla yetinmemeli, aynı zamanda *neden* böyle bir mimari yapıya sahip olduklarını ve neden böyle davrandıklarını ve sürekli mutasyonlar karşısında nasıl evrilebileceklerini de anlamaya çalışmalıdır. Bu türden ağların beklenen yapı ve davranışlarına ilişkin istatistiksel teoriler geliştirmemiz gerektiğini ileri süreceğim. Böylece beklenen bu nitelikler teorinin test edilebilecek öngörüleri olacak. Organizmalarda bu niteliklerin saptanması durumunda da, bunların evrimin etkilediği genom düzenleyici sistemler topluluğunun tipik ya da ortak özellikleri olduğu açıklığa kavuşacak.

MOLEKÜLER EVRİM SAATİNİN VE MORFOLOJİK EVRİMİN BAĞIMSIZLIĞI

Dördüncü bölümde kısaca bir moleküler "saatin" varlığını destekleyen verilerden söz ettik. Farklı bazı proteinlerde ya da DNA dizilerinde aminoasit ya da nükleotid değişikliği hızının aşağı yukarı sabit olabileceği düşünülüyor (Zuckerkandl ve Pauling 1965; Ohta ve Kimura 1971; Kimura 1983). Şempanzelerin ve insanların protein dizileri karşılaştırılınca, protein evrimi sürecinde oldukça tekdüze bir hızda ilerleyen bir moleküler saat fikri insanı çok şaşırtıyor: neredeyse aynıyız. Bununla birlikte, hiç değilse insanla ilgili sınıflandırıcılar açısından büyük bir morfolojik çeşitlilik olduğu düşünülüyor. Buna karşılık, farklı kurbağa türleri morfolojik açıdan birbirlerine benziyorlar, ama DNA ve protein düzeyinde aralarında büyük farklılıklar olduğu görülüyor. Bu önemli gözlemler Wilson ve çalışma arkadaşlarını (1974, 1977), daha sonra da diğer birçok araştırmacıyı morfolojik evrim sürecindeki büyük değişikliklerin *yapısal* genlerdeki mutasyonlar yerine *düzenleyici* gen mutasyonlarına bağlı olduğunu, bunların eylemleriyle diğer düzenleyici ve yapısal genlerin eylemini belirlediklerini düşünmeye yöneltti. Genel olarak ele alırsak, tek bir düzenleyici mutasyonun genom düzenleyici sistemin davranış eşgüdümünü bozarak gen ifadesi örüntülerinde çok büyük değişikliklere yol açtığı düşünülüyor (Wilson, Sarich ve Maxson 1974; Valentine ve Campbell 1975; Bush, Case vd. 1977; Stanley 1979; Bush 1981; Campbell 1982).

PROKARYOT VE ÖKARYOTLARDAKİ GENETİK DÜZENLEYİCİ SİSTEMLERİN BİLEŞENLERİ

Bu bölümde, DNA, RNA ve protein düzeylerinde gen ifadesini kontrol altında tutan başlıca moleküler mekanizmaları gözden geçireceğim. Bu mekanizmalar ontogenezi yöneten ortaklaşa genom düzenleyici ağlarını oluşturuyorlar. Ayrıca, evrim sürecinde genom düzenleyici ağları sürekli değiştiren kromozom mutasyonlarını da ele alacağım. Biyologların yakından tanıdıkları, buna karşın diğer okurların pek aşina olmadıkları bu materyal, genom düzenleyici ağları konusunda aşağıda dile getireceğimiz teoriler bütününün temelini oluşturuyor.

DNA Düzeyindeki Cis-Etkili Lokuslar

"*Cis*-etkili" terimi aynı DNA molekülünde kendisine şu da ya bu ölçüde komşu olan genler üzerinde etkili olan düzenleyici genleri ifade ediyor. Bugün bildiğimiz *cis*-etkili düzenleyici lokuslar şunlar: promotörler, operatörler, hızlandırıcılar (güçlendirici), kutular ya da hormon yanıtlı öğeler, kromatin katlanma bölgeleri ve döngüler ve fakültatif (zorunlu olmayan) heterokromatin. Bunların her birini kısaca ele alacağım.

Hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda, genellikle 10 ile 30 baz çiftinden oluşan promotörler (Alberts, Bray vd. 1983; Ptashne 1986), komşu yapısal genlerin transkripsiyonu için gerekli RNA polimeraz enzim kompleksinin bağlanmasına olanak veren kısa DNA bölgeleri. Örneğin, *Escherichia coli*'deki laktoz promotöründe önce sigma faktörü ile RNA polimeraz merkez enzimi birbirlerine bağlanarak aktif enzim olan holoenzimi oluşturuyorlar, ardından siklik AMP ile bağlanma proteini CAP birbirlerine bağlanıyor, son olarak da bunların hepsi promotör noktaya bağlanarak yetkin bir transkripsiyon kompleksi oluşturuyorlar (Zubay ve Chambers 1971). Ökaryot genlerindeki görece daha büyük miktarda mRNA transkripsiyonu gerçekleştiren promotörlerin yapısı da buna benziyor. Zaman zaman TATA kutusu diye adlandırılan bu promotörler transkripsiyonun başladığı yerden yaklaşık 30 baz çifti akış yukarı bir noktada yer alan bir ATA dizisinden ve yine akış yukarı bir ya da birden çok promotör öğeden oluşuyor (Maniatis, Goodbourn ve Fischer 1987). Akış yukarı promotör öğe çoğu durumda CAAT dizisinin bir varyasyonu, ama başka bazı akış yukarı promotör öğeler de saptandı (Grosschedl ve Birnstiel 1980; McKnight ve Tjian 1986). Çok sayıda ökaryot promotöründe CAAT ve TATA kutularının kritik öğeler olduğu bildiriliyor (Efstratiadis, Pasakony vd. 1980). Tablo 11.1'de yaygın bazı ökaryotik promotör öğeler gösteriliyor (Gilbert'ten alınmıştır, 1988).

TABLO 11.1 *Birden Çok Gende Bulunan Temel Promotör Bölge Öğeleri*

Gen	CAAT bölgesi[a]	TATA bölgesi[a]
Histon		
Deniz kestanesi H2A	GGACAATTG (– 85)	TATAAAA (– 34)
Deniz kestanesi H2B	GACCAATGA (– 92)	TATAAAA (– 26)
Deniz kestanesi H3	GACCAATCA (– 75)	TATAAAT (– 30)
Drosophila H2A	AGTCAATTC	TATAAAT
Drosophila H3	CGTCAAATG	TATAAGT
Globin		
Fare α	AGCCAATGA (– 88)	CATATAA (– 29)
İnsan α2	AGCCAATGA (– 70)	CATAAAC (– 28)
Kolajen		
Tavuk α2 tip 1	GCCCATTGC (– 78)	TATAAAT
İnsülin		
İnsan	GGCCAGGCG (– 73)	TATAAAG (– 29)
Sıçan 1	GGCCAAACG (– 78)	TATAAAG (– 30)
Ovalbumin	GGTCAAACT (–74)	TATATAT (–31)
Konalbumin	GGACAAACA(–81)	TATAAAA (–30)
İpek fibroin	GTAcAAATA (–93)	TATAAAA (–29)

[a]Parantez içindeki sayılar söz konusu noktanın transkripsiyonun başladığı yerden akış yukarı konumunu gösteriyor.
Kaynak: Efstratiadis, Pasakony vd. 1980; Vogel 1971.

Bakteri ve virüslerde varlığı kesinleştirilmiş başlıca operatörler (Jacob ve Monod 1961; Vogel 1971; Ptashne 1986) genellikle bir promotör bölgeyle komşu yapısal genler arasında yer alan ve komşu yapısal genlerin transkripsiyonunu düzenleyebilen DNA bölgelerinden oluşuyor. Çoğu durumda operatörler düzenleyici bir proteine bağlanınca promotör üzerinden transkripsiyonun başlamasını bloke ederek yapısal genlerin ifade edilmesini önleme özelliğine sahip olabiliyorlar. Bu durumdaki operatörler transkripsiyonu durduran negatif operatörleri oluşturuyorlar. Aynı diziler düzenleyici bir proteine bağlanınca, transkripsiyonu aktive eden pozitif düzenleyici bir rol de oynayabiliyorlar.

Cis–etkili düzenleyici öğe çeşitlerinden biri de güçlendiriciler (Maniatis, Goodbourn ve Fischer 1987); bunlar önce virüslerde saptandı, ama ökaryot genomda da varlar. Bunlar DNA transkripsiyonunu etkiledikleri genlerden biraz uzak DNA bölgelerinde bulunabiliyorlar ve transkripsiyon sürecinde bu genlerde önce ya da sonra yer alabiliyorlar. Güçlendiriciler, komşu yapısal genlerin *cis*–düzenleyicileri olan promotörlerin gerçekleştirdiği *cis*–düzenleme işlevini

güçlendirerek etkili oluyorlar. Ayrıca, güçlendiriciler yerlerinden çıkarılıp ters 3′–5′ doğrultuda yeniden yerleştirildiklerinde de eşit ölçüde etkili olabiliyorlar. Saptanan ilk güçlendiricilerden birinin, immünglobulin gen transkripsiyonunda hücreye özgülüğü kontrol altında tuttuğu tahmin ediliyor (Gillies, Morrison vd. 1983; Potter,Weir ve Leder 1984). Pankreasta dokuya özgü güçlendiriciler de saptandı (Boulet, Erwin ve Rutter 1986); bu organda ekzokrin protein (kimotripsin, amilaz ve tripsin) genlerinin güçlendiricileri endokrin bir protein olan insülin geninin güçlendiricilerinden farklı (Walker, Edlund vd. 1983). Diğer bazı güçlendiricilerin gen ifadesinin zamanlamasını düzenlediği düşünülüyor. Örneğin, Krieg ve Melton (1987) kurbağalardaki bazı DNA dizilerinde orta blastula geçişinde transkripsiyonu tetikleyen bir güçlendirici bulunduğunu bildiriyorlar. Beta globin genleri güçlendiricinin yakınına yerleştirildiğinde, genellikle ilk kez iribaş evresinde görülen globin proteini orta blastula evresinde ifade edilmeye başlıyor. Hormon yanıtlı güçlendiriciler de var. Örneğin, pankreasın on ekzokrin proteininin güçlendiricilerinde 20 baz çiftli ortak bir konsensus dizisi var; bu bulgu onunun da bu benzerlik sayesinde eşgüdüm içinde ifade edildiğini düşündürüyor (Boulet, Erwin ve Rutter 1986; Gilbert 1988). Genel fikir şu: önce hormonlar özgül bir protein reseptöre bağlanıyor, ardından da bu kompleksin güçlendiriciye bağlanması mümkün oluyor (Miesfeld, Rusconi vd. 1986).

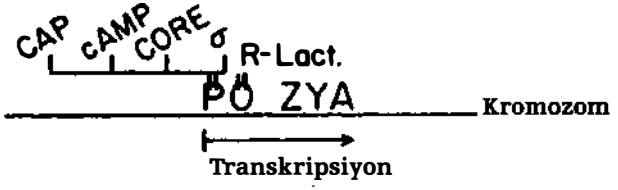
Ökaryotlarda DNA katlanarak kromatini oluşturuyor. Yapısal oluşum düzeyinin en alt basamağında DNA dört tip histon proteininden oluşan bir kompleksin çevresinde iki kere dönerek bir nükleozom olan forini oluşturuyor (bkz. Alberts, Bray vd. 1983). Birbirlerinden yaklaşık 60 bazla ayrılan nükleozomlar bir üst basamakta sıkıştırılarak paketleniyor ve 30 nanometre çapında bir kromatin ipliği oluşuyor. Bu iplikler her biri 20.000 ile 80.000 arasında baz çiftini kapsayan "looped domain" denilen kıvrımlı bölgeler şeklinde örgütleniyor. (İnsan kromatininde yaklaşık 2600 kıvrımlı bölge var.) Bu kıvrımlı bölgeler işlevsel kısımlarda da var olabiliyor. Ökaryotik transkripsiyonun, kromatinin yoğunluğu azalmış (dekondanse) alt bölgelerindeki bazı özgül *cis*–etkili DNA bölgelerinde başladığını gösteren kanıtlar var. Bir kere oluştuktan sonra bu dekondanse halin kararlılaştığı düşünülüyor.

Ökaryotik DNA konusuna genel yaklaşımda nükleozomlar halinde sıkıştırılmış yoğunlaşmış (kondanse) halin kromatinin olağan hali olduğu kabul ediliyor. Bu baskılanmış haldeyken düzenleyici faktörler DNA'ya ulaşamaz; bunun için özgül aktivasyon faktörleriyle sıkı paketlenmenin gevşetilmesi gerekir (Schlissel ve Brown 1984; Zaret ve Yamamoto 1984; Weintraub 1985). Görüldüğü gibi, bu genel yaklaşıma göre transkripsiyon iki aşamada aktive ediliyor. Önce, kromatin bölgesindeki katlanmaların açılarak genin ve promotörünün transkripsiyon faktörlerine ve RNA polimeraza erişim olanağı sağlanması gerekiyor. Bundan sonra da çekirdekte bu transkripsiyon faktörlerinin bulunması ve açığa çıkan DNA bölgelerine bağlanması gerekiyor.

DNA Düzeyindeki Trans-Etkili Düzenleyici Öğeler

Tanım gereği, bir kromozom üzerindeki *trans*–etkili öğeler diğer kromozomlar üzerindeki genleri de etkileyebiliyor (Alberts, Bray vd. 1983; Ptashne 1986). Genellikle bu öğelerin diğer kromozomlar üzerinde etki yapabilmelerinin nedeni, RNA, protein ya da metabolitler gibi yayılabilen ürünler yaratmaları. Şekil 11.1'de *E. coli*'deki laktoz operonu görülüyor. Uzaktaki bir genin protein ürünü olan baskılayıcı protein R varsa ve operatör adı verilen DNA noktasına bağlanabiliyorsa transkripsiyon bloke oluyor. Buna karşılık, laktozun metabolik yan ürünlerinden biri olan allolaktoz aynı baskılayıcı proteine "allosterik" ikinci bir noktadan bağlandığında baskılayıcı proteinin şekli bozuluyor ve baskılayıcı protein operatörden ayrılıyor. Dolayısıyla, operatör *trans*–etkili iki molekül girdi tarafından kontrol ediliyor. Bunun yanında, dört *trans*–etkili molekül de promotörle etkileşime girerek transkripsiyonu uyarıyor.

Artık mayalardan nematodlara (yuvarlak solucanlar), *Drosophila*, mısır ve farelere kadar bir çok ökaryotta da buna benzer *trans*–etkili düzenleyici proteinler bulunduğu kanıtlandı (McClintock 1956; Paigen 1979; Dickinson 1980a, 1980b, 1980c). Örneğin, *Xenopus* 5S rRNA geninde transkripsiyonun gelişim süreci boyunca düzenlendiği bildiriliyor (Korn 1982). Transkripsiyon için 32 500 Da'lık (dalton) bir protein olan TFIIIA gerekiyor; bu protein genin kontrol bölgesine bağlanarak RNA polimeraz III'ün bağlanmasını ve transkripsiyonu başlatmasını sağlıyor (Ng, Parker ve Roeder 1979; Engelke, Ng vd. 1980). Aynı şekilde, ökaryotlarda mRNA transkripsiyonuna *trans*–etkili faktörler aracılık ederek RNA polimeraz II'nin transkripsiyonu başlatması sağlanıyor. Örneğin, Parker ve Topol (1984) *Drosophila* çekirdeğinden iki histon geninin ve bir aktin geninin transkripsiyonu için gerekli olan iki faktörü izole ettiler. Bu faktörler-



Şekil 11.1 E. coli'deki laktoz operonu. Z, Y ve A yapısal genleri gösteriyor; O operatör bölgeyi, P promotör bölgeyi, R ise kendisi laktoza ya da allolaktoza bağlı değilse O'ya bağlanarak transkripsiyonu engelleyen trans–etkili bir baskılayıcı proteini temsil ediyor. P'yi düzenleyen trans–etkili dört faktör var: siklik AMP (cAMP), bir merkez enzim, merkez enzimle birleşip transkripsiyon için holoenzim RNA polimerazı oluşturan faktör ☒ ve cAMP'ye bağlanan CAP faktörü. Transkripsiyonun başlaması için ortamda bunların hepsinin bulunması gerekiyor.

den birinin akış yukarı promotör öğeye bağlandığı tahmin ediliyor; öteki faktör de TATA kutusuna bağlanıyor. Davison, Edgly ve arkadaşları da (1983) memelilerdeki TATA kutusu bağlanma proteinlerini izole ettiler.

Trans–etkili çekirdek proteinlerinin bir bölümü sınırlı bir hücre kümesinde etkili oluyor ve dokuya özgü gen ifadesine aracılık ediyorlar. Ön hipofiz hücrelerindeki GHF–1 bunlardan biri. Bu protein insan büyüme hormonunda akış yukarı bir promotör öğeye bağlanıyor ve hipofiz dışı çekirdek ekstresine eklendiğinde büyüme hormonunun transkripsiyonunu aktive edebiliyor (Bodner ve Karin 1987).

Trans–etkili olduğu düşünülen genler arasında en ilginçlerinden biri, önce bazı homeotik *Drosophila* mutantlarında, daha sonra da diğer organizmalarda saptanan *homeodomain* genleri. On ikinci ve on dördüncü bölümlerde bu mutantlar ayrıntılı olarak ele alınacak. Kısaca, homeotik mutantlar bir dokuyu ya da organı bir başkasına dönüştürüyorlar; örneğin, göz kanat oluyor ya da duyarga bacağa dönüşüyor. Protein kodlayan bir dizi homeotik genin işlevsel proteinin parçasını oluşturacak 180 baz çiftli bölgesini kodladığı belirlendi. DNA bölgesi *homeobox* olarak adlandırılıyor, protein bölgesi ise *homeodomain* olarak nitelendiriliyor (McGinnis, Garber vd. 1984; Scottflafid Weiner 1984). Çeşitli kaynaklardan elde edilen kanıtlara dayanılarak homeobox ve homeodomain bölgelerinin, sırasıyla düzenleyici nokta ve *trans*–etkili faktör oldukları tahmin ediliyor. Birincisi, homeobox çekirdeğe yerleşmiş bir dizi izlenimi veriyor. İkincisi, homeobox tarafından kodlanan proteinler sentez ardından çekirdeğe geri dönerek DNA'ya bağlanabiliyorlar (O'Farrell, Desplan vd. 1985). Nitekim, *Drosophila*'da *engrailed* adı verilen genin homeodomain'i kendi geninin 5' yan bölgesine ve bir başka homeotik gen olan *fushi tarazu* (*ftz*) genine bağlanıyor (Desplan, Theis ve O'Fariell 1985). Aynı şekilde, farede bir protein homeodomain'inin kendi homeobox bölgesinde akış yukarı bir DNA noktasına bağlandığı biliniyor (Fainsod, Bogarad vd. 1986). Bugüçlü kanıtlar da homeodomain'lerin uzaktaki lokuslarda yer alan genlerde gen ifadesini düzenlediği gibi, bir geri bildirim döngüsüyle kendi düzenleyici *cis*–noktaları üzerinden kendi transkripsiyonunu da düzenleyebilen bir *trans*–etkili faktör olduğunu düşündürüyor. Evrim sürecinde homeobox bölgelerinin korunmuş olması çok dikkat çekici bulundu ve hayli heyecan yarattı. Kurbağalarda, farelerde, insanlarda, derisi dikenlilerde, halkalı solucanlarda ve yumuşakçalarda homolog bölgeler saptanmasına karşın, yassı solucanlarda, yuvarlak solucanlarda ya da cıvık mantarlarda bunlara rastlanmadı (Holland ve Hogan 1986). Böceklerde homeotik genlerin çarpıcı etkileri, birçok araştırmacıyı büyük ölçüde korunan bu bölgelerin bulundukları bütün organizmalarda belirleyici önemde bir rol oynadıklarını düşünmeye sevk etti.

Trans–etkili faktörlerin aracılığıyla gerçekleşen bütün bu değişiklikler yanında, oldukça farklı diğer bir gen düzenleme mekanizması olduğunu da gözden kaçırmamak gerekiyor: DNA bazlarından sitozinin, guanozine komşu olduğu

durumlarda metillenmesi. Memeli dokularındaki sitozin rezidülerinin yaklaşık yüzde 5'i metillenmiş halde var oluyor. Metillenme DNA replikasyonundan sonra gerçekleşiyor. Bazı organizmalarda metillenmeye transkripsiyon aktivitesinde azalmanın eşlik ettiği düşünülüyor (Groudine ve Weintraub 1981). Bazı durumlarda organa özgü metillenme örüntüleriyle karşılaşılıyor. Örneğin, tavuk ovalbumin geni yumurta kanalında metillenmemiş halde bulunuyor, buna karşılık diğer tavuk dokularında metillenmiş halde ifade edildiği görülüyor (Mandel ve Chambon 1979). Hücre bölünmesi sürecinde DNA replikasyonu gerçekleşirken, kardeş kromatidlerde yarı metillenmiş birer nokta oluşuyor. Daha sonra bir metilaz enzimi yarı metillenmiş bu bölgelerde tam metillenmiş hali gerçekleştiriyor. Metillenmeyle gen kontrolünün getirdiği yenilik ise, metillenmiş böyle bölgeler ortaya çıktıktan sonra hücre bölünmesi sürecinde bunun artık kalıtımla geçen pasif bir özellik olarak varlığını sürdürmesini sağlamak (Stein, Gruenbaum vd. 1982). Transkripsiyon aktivitesinin özgül kontroller gerektirdiği koşullardan, örneğin baskılama işleminin gerçekleşmesi için hem operatör DNA dizisini baskılayan özgül bir molekülün varlığını gerektiren hem de bu molekülün ortamda sürekli var olmasını zorunlu kılan lac operatörü gibi durumlardan farklı olarak, metillenme örüntüsünün sürdürülmesi özgül bir süreç gerektirmiyor. Karşılaştığı yarı metillenmiş her bölgeyi metilleyen genel bir enzime dayanan bu mekanizma sayesinde, metillenmesi mümkün olan her bölge pasif ve kararlı bir şekilde varlığını sürdürebiliyor. Bu pasif mekanizma ontogenez için gerekli olamaz. *Drosophila* da dahil olmak üzere birçok karmaşık çok hücreli organizmada ontogenezin bütün tipik özelliklerinin gerçekleştiğini gözlemlerken, bu organizmalarda herhangi bir sitozin metillenmesi saptayamıyoruz.

RNA Kontrol Lokusları: İşleme, Taşınma, Translasyon

Bakterilerde transkripsiyonun ürünü mesajcı RNA (mRNA). Buna karşılık ökaryotlarda çekirdekteki DNA transkripsiyonuyla önce kısa yarı ömürlü heterojen nükleer RNA (nRNA) üretiliyor (inceleme için bkz. Lewin 1980). Olgun ökaryot mRNA'sının üretilmesi için bunun ardından atılması gereken birkaç adım daha var. Çekirdekteki RNA'da sonunda sitoplazmada karşılaşacağımız mesajdan çok daha fazla dizi var. İfade edilmeyen dizilere *intron* adı veriliyor ve olgun mRNA çekirdekten çıkmadan önce bunlar kesilip atılarak uçlar birleştiriliyor. Üretilen proteinde ifadesini bulan bölgeler intronlar arasındaki ekson bölgeleri. Bu durumda transkripsiyon aşamasında üretilen bir nRNA molekülünden farklı bölümlerin kesilip atılması ve farklı ekson alt gruplarının birleştirilmesiyle farklı mRNA molekülleri üretilebilmesi mümkün (Maki, Roeder vd. 1981; Amara, Jonas vd. 1982; Breitbant, Andreadis ve Nadal–Ginard 1987; Crenshaw, Russo vd. 1987). Yani tek bir "gen" birden fazla proteini kodlayabilir, her genin farklı ekson alt gruplarından oluşan transkripsiyon ürünleri bulunabilir. Kesimin farklı noktalardan gerçekleştirilebilmesi farklı hücrelerde farklı za-

manlarda farklı proteinler üretilmesinde, hatta cinsiyetin belirlenmesinde rol oynuyor olabilir (Baker, Nagoshi ve Burtin 1987; Boggs, Gregor vd. 1987).

Her zaman olmamakla birlikte çoğu zaman mRNA olgunlaşırken kesip uçbirleştirme işlemi yanında, moleküle A bazlarından oluşan uzun bir kuyruk eklemek üzere, bir poliA 3′ kuyruğu oluşturulması gerekiyor. Ayrıca, RNA'nın başlık adı verilen 5′ ucunda değişiklik yapılması gerekiyor. Son olarak da, mRNA'nın çekirdekten sitoplazmaya taşınması ve orada ribozomlara bağlanarak translasyon adı verilen işlemle proteine çevrilmesi gerekiyor.

Gen ifadesini kontrol eden bir diğer faktör de her bir mRNA molekülünün oluşma ve yıkılma hızları. Örneğin, hücresel bir onkojen gen olan *c–fos* (12. bölüme bkz.) geni fibroblastlardaki normal hücre bölünmesinde gerekli bir çekirdek proteinini kodluyor. Bu genin mRNA'sında AU dizilerinden zengin geniş bir 3′ bölümü translasyonda proteine çevrilmiyor. Bu bölgenin atılması mesajcının yarı ömrünü uzatarak daha fazla *c–fos* proteini üretilmesine neden oluyor, bu da hücreye daha fazla bölünme sinyali gönderilmesine yol açıyor. Bunun sonunda da bir tümör gelişiyor (Meijlink, Curran vd. 1985). Organizmadaki mRNA yarı ömrü kontrol mekanizmaları arasında en önemlilerinden birinin, özellikle gelişim sürecinde anneye ait mRNA'ların yumurta hücresinde depolanması örneğinde gördüğümüz, kararlı mRNA biçimlerinin "depo edilmesi" olduğu biliniyor.

Son olarak da, translasyon işleminin ürünü olan proteinin kendisi de değişime uğrayabiliyor. Proinsülin molekülünden insülinin ayrılmasında olduğu gibi, proteinden bir bölümün atılmasıyla geriye olgunlaşmış bir alt bölüm kalabiliyor. Birçok proteinin aktivitesi, özgül kinaz ve fosfataz enzimleri aracılığıyla lizin ve serin rezidülerinin fosforilasyonu ve defosforilasyonu yoluyla değişiyor. Kaldı ki, protein sentezi gerçekleştikten sonra da moleküle şeker dizilerinin eklenmesiyle proteinler glikoproteinlere de dönüşebiliyor.

Kitabın kalan bölümlerinde "genetik düzenleyici ağ" ya da "genom düzenleyici sistem" terimlerini kullanırken bütün bir sisteme atıfta bulunacağım. Farklı hücre tiplerindeki homeostaziden, hücre tiplerinin farklılaşmasına, gelişim yollarının düzenlenmesine, bu yolların kararlılığına ve morfolojik gelişime kadar çok farklı süreçlerin temelini oluşturan bu sistem, bütün bu düzeylerde işleyen bütün karmaşık geri bildirim ağlarından ve kontrol döngülerinden oluşuyor.

Bu noktada duralım ve bir kez daha üst basamaklardaki bir ökaryotta genom sisteminin birbirinden farklı kaç molekül türünden, kaç çeşit bağlanma noktasından ve kaç çeşit öğeden oluştuğunu soralım? Bu sorunun yanıtı bilinmiyor, ama inandırıcı bazı tahminler var. Daha önce belirtildiği gibi, insan genomunda orta büyüklükte 2 milyon proteini kodlamaya yetecek kadar DNA var. DNA'nın büyük bir bölümünün "kodlama yapmama" olasılığı nedeniyle bunun aşırı bir tahmin olduğu hemen hemen kesin. Bir organizmanın sitoplazmasındaki mRNA türü sayısının ya da çekirdeğinde bulunan bütün heterojen nRNA türü sayısının 20 bin ile 100 bin arasında değiştiği tahmin ediliyor (Bishop

1974; Hough–Evans, Smith vd. 1975; Axel, Feigelson ve Shultz 1976; Chikarraishi, Deeb ve Sueoka 1978; Brown 1981; Alberts, Bray vd. 1983). (Bu tahmin promotörler ve operatörler gibi transkripsiyonu yapılmayan düzenleyici lokusları kapsamıyor.) Her bir yapısal gen başına kabaca bir düzenleyici gen düştüğünü varsayalım, ama her iki yönde bu tahminin 10 ile 100 katının da geçerli olabileceğini kabul edelim. Bu durumda gen sayısı 101 binle 10 milyon arasında değişecektir. İhtiyatlı bir yaklaşımla 200 bin sayısını kabul edelim. Bunlar yanında bir de farklı bütün RNA moleküllerinin ve farklı uçbirleştirme olanaklarının sağladığı farklı kontrol noktalarını ve proteinler üzerindeki farklı fosforilasyon ve bölünme noktalarını da ekleyelim. Belki de düzenleyici sistemin toplam 250 bin bileşeni kapsadığını söyleyebiliriz? Düşük bir olasılık, ama eğer bunun aslının on katı bir aşırı tahmin olduğunu varsayarsak, genom sisteminin "yalnızca" farklı 25 bin bileşenden oluştuğunu kabul etmek zorundayız. Bu sistemlerden herhangi birinin nasıl çalıştığını anlamak istemekle kalmıyoruz, aynı zamanda evrim sürecinde nasıl ortaya çıkmış olabileceğini de bilmek istiyoruz.

Kromozom Mutasyonları ve Akışkan Genom

Sayıları 25 bin ile 250 bin arasında değişen bileşeni kapsayan bir genom düzenleyici sistem bir tür kimyasal bilgisayar olarak ele alınabilir. Her bir bileşen bilgisayardaki bir düğümdür ve aktivitesi üzerinde doğrudan düzenleyici etkisi olan diğer bileşenlerden girdi almaktadır. Bu genom düzenleyici sistemin "mimari yapısından" söz ederken Monod'nun "sibernetik sistem" terimini kullandığım durumlarda, aslında hangi bileşenin hangi bileşeni etkilediğini gösteren bir "bağlantı şemasına" işaret ediyorum. Bu bağlantı hatlarının fiziksel bağlantılar olmadığı açık; bunlar yalnızca laktoz operatörünü baskılayan proteinin sentezini yapan genin bu operatör üzerinde etkili olması gibi olguları temsil ediyor. Bu nedenle bağlantı hatlarını düzenleyiciden düzenlenen bileşene yönelen oklar olarak düşünmek daha doğru. Bunu soyut bir imge olarak ele almamak lazım. Genom sisteminin mimari yapısını henüz bilmiyoruz, ama böyle bir yapının var olduğu kesin. Öte yandan, bu mimari yapının kararlı olmadığı da açık. Kromozomlardaki çeşitli mutasyon olayları bu bağlantı şemasını adeta altüst ediyor.

Biz bazın yerine bir başka bazın geçtiği nokta mutasyonları yanında, bölgesel kromozom mutasyonları da var. Bütün bir bölge atılabiliyor (delesyon), yer değiştirebiliyor ya da kopyalanıp ikilenebiliyor (duplikasyon) (Markert, Shaklee ve Whitt 1975). İkilenen bölgeler daha sonra homolog kromozomlar arasındaki eşit olmayan değiş tokuşlarla ya da diğer mekanizmalarla çoğalarak birçok kez yinelenen uzun özdeş dizi kümeleri oluşturuyorlar. Öte yandan bu fazladan tekrar kümeleri nokta mutasyonların birikmesiyle farklılaşabiliyor ve benzer dizilerden oluşan bir aile oluşturan bu gen topluluklarına da multigen ailesi adı veriliyor (G. P. Smith 1974; Kafatos 1983; Ohta 1983; Ohta ve Dover 1983).

Bu dizilerin bir bölümünde durdurma (stop) kodonları birikebiliyor ve bunlar işlevsel olmayan psödogenleri oluşturuyorlar (Li 1983). İnversiyon, translokasyon ve transpozisyon adı verilen diğer bazı kromozom mutasyonlarında bir DNA parçası ters dönüyor ya da kromozom üzerinde yeni bir noktaya taşınıyor (McClintock 1956; Cameron, Loh ve Davis 1979; Young 1979; Berg 1980; Chaleff ve Fink 1980; Green 1980; Corces, Pellicer vd. 1981; Peterson 1981; Spradling ve Rubin 1981; Finnegan, Will vd. 1982). Konversiyon adı verilen mutasyonlarda birbirine çok benzeyen farklı iki gen bunlardan biriyle aynılaşıyor (Dover 1970; Dover, Brown vd. 1982; Dover ve Flavell 1982).

Bu gibi kromozom mutasyonlarının genel sonucu, genlerin ikilendiği, değiştiği ve kromozom kümesinde yeni konumlara dağıldığı bir tablo olarak karşımıza çıkıyor. Bu süreçten söz eden her biyolog hemen ardından bu mutasyonların genom sistemini düzenleyen bağlantıları da değiştirebileceğini dile getiriyor (Wilson, Sarich ve Maxson 1974; Gould 1977; Wilson, Carlson ve White 1977; Sherman ve Helms 1978; Stanley 1979; Bush 1981; Dover, Brown vd. 1982; Flavell 1982; Campbell 1985). *Cis*–etkili bir gen yeni bir yapısal gen kümesinin yakınına gelip onu kendi kontrolü altına alarak bu kümenin söz konusu *cis*–etkili genin etkilendiği akış yukarı genler tarafından kontrol edilmesine yol açıyor. Aynı şekilde, *trans*–etkili bir gen yeni bir *cis*–etkili genin yakınına yerleşebiliyor, bu konum da söz konusu *cis*–etkili genin *trans*–etkili genin akış yönündeki zincirleme etkileri üzerinde nüfuz kurmasını mümkün kılıyor. Bir başka değişle, kromozom mutasyonları genom devrelerinin yeniden ayarlanmasına neden oluyor.

Evrim sürecinde kromozomlarda sık sık hızlı değişiklikler gerçekleştiğini, bunun da bazı araştırmacıların türleşmede baskın faktörlerin bu gibi değişiklikler olduğunu varsaymalarına yol açtığını belirtmekte yarar var. (Bush, Case vd. 1977; Dover, Brown vd. 1982; Flavell 1982). Bu inandırıcı bir iddia, ama tartışmalı olmaya devam ediyor. Özellikle, kardeş türlerde kromozom mutasyonları, genom bağlantı şeması değişiklikleri ve türleşme açılarından net bağlantılar gözlemlenmiyor. Yine de, düzenli ve statik bir genom imgesinin yerine evrim sürecinde hızla değişen, akışkan bir genom portresini geçirmeye yetecek kadar yüksek bir kromozom mutasyon hızıyla karşı karşıya olduğumuz açık.

RASTGELE YÖNLÜ GRAFLARI TEMEL ALAN BİR TOPLULUK TEORİSİ

Eğer genom akışkansa, yapısını ve evrim sürecini anlamamız nasıl mümkün olabilir? Problemi bir de şöyle dile getirelim: Altüst olma sürecindeki genomun çevresindeki duplikasyon geçiren ve etrafa dağılan *cis*– ve *trans*–etkili lokuslar düzenleyici mimari yapılara sahip bir toplulukta arayış içindeler. Henüz bu topluluğun ne olduğunu bilmiyoruz, ama onu tanımlamanın bir yolu, düzenleyici bağlantıları yeniden düzenleyen mutasyon süreçlerinin önüne çıkabilecek kısıtlamaları tanımlamaktan geçiyor. Nasıl yapılacak olursa olsun, altüst olma

süreçlerinin uygun bir betimlemesine dayanarak belli bir genom sisteminin tek mutant varyantlarını tanımlayabiliriz, ardından da her bir varyanttan onun tek mutant varyantlarına doğru ilerleyerek muazzam büyüklükte bir genom sistemleri topluluğu yaratabiliriz. Peptid uzayı söz konusu olduğunda, her bir nokta bir proteine denk düşecektir. Aynı şekilde, genom ağları uzayında da, her bir nokta bir genom sistemine, bu noktanın komşuları da belki onun tek mutant komşularına denk düşecektir. Herhangi bir karmaşık ökaryotta genom sisteminin yapısını böyle bir düşünce deneyi gerçekleştirebilecek kadar tanımadığımız açık. Bununla birlikte, genom için basitleştirilmiş bazı sibernetik sistem modelleri oluşturarak işe başlamak ve bu modellerin doğru kavrayacağımız bazı özelliklerine dayanarak kromozom mutasyonları ortaya çıkınca ne olacağı sorusunu sormak mantıklı bir yaklaşım olabilir (Kauffman 1985a, 1985b, 1986c).

Şekil 11.2'de her birinde kromozom bulunan iki haploid genom gösteriliyor; bu kromozomların her birinde de dört genetik öğe tipi var: yapısal genler, *cis*–etkili genler, *trans*–etkili genler ve birbirine komşu *cis*–etkili genlerin eylem sınırlarını gösteren bölge işaretleyicileri. Konuyu somutlamak için her bir *cis*–etkili genin sağ tarafına etki yaptığını ve ilk sınır işaretine kadar bütün

KROMOZOM 1 C1 T1 S1—C2 T2 S2—C3 T3 S3—C4 T4 S4—

KROMOZOM 2 C5 T5 S5—C6 T6 S6—C7 T7 S7—C8 T8 S8—

KROMOZOM 3 C9 T9 S9—C10 T10 S10—C11 T11 S11—C12 T12 S12—

KROMOZOM 4 C13 T13 S13—C14 T14 S14—C15 T15 S15—C16 T16 S16—

a

KROMOZOM 1 C1 T2 S1—C2 T3 S2—C3 T4 S3—C4 T5 S4—

KROMOZOM 2 C5 T6 S5—C6 T7 S6—C7 T8 S7—C8 T9 S8—

KROMOZOM 3 C9 T10 S9—C10 T11 S10—C11 T12 S11—C12 T13 S12—

KROMOZOM 4 C13 T14 S13—C14 T15 T14—C15 T16 S15—C16 T1 S16—

b

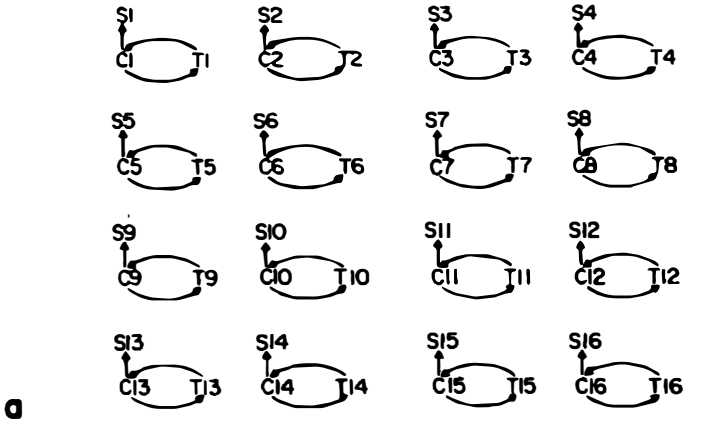
Şekil 11.2 (a) Dört haploid kromozomdan oluşan ve Cis–etkili (C1,C2, . . .), trans–etkili (T1,T2, . . .) ve yapısal (S1,S2, . . .) 16 gen çeşidinden ve düzenleyici bölge sınırı işaretleyicilerinden (tireler) oluşan hipotetik bir küme. Her bir cis geni ilk sınır işaretine kadar sağ tarafında yer alan genleri etkiliyor. Her bir trans geni kendisiyle aynı işarete sahip olan cis genleri etkiliyor. Yapısal genler herhangi bir düzenleyici rolü olmadığı varsayılan proteinleri kodluyor. (b) düzenleyici bölgelerde C(x), T(x + 1), S(x) şeklinde bir sıralama değişikliği dışında, aynı (a)'daki gibi.

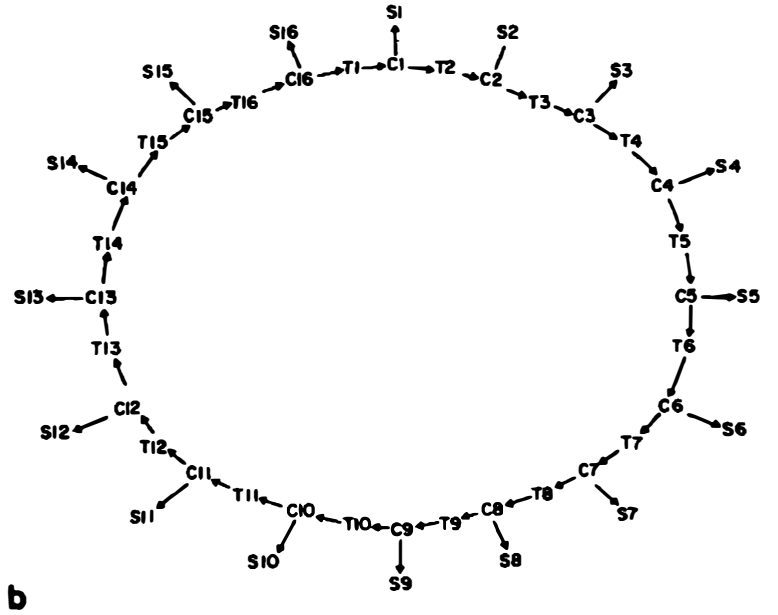
trans–etkili ve yapısal genleri kontrol ettiğini varsaydım. Şekilde genom sisteminin RNA kontrol noktaları gibi diğer noktalara bağımlı olan parçalarına yer vermedim. Sayılar yalnızca *trans*–etkili bir genin özgül *cis*–etkili genler üzerinde etkili olmasının hedeflendiği düşüncesine hizmet ediyor. Yapısal genlerin sayıları onları birbirlerinden ayırt ediyor. Konuyu basitleştirmek için yapısal genlerin herhangi bir düzenleyici rol oynamadığını varsaydım.

Dört gen ya da lokus tipinin her dağılımı özgül bir düzenleyici mimari yapıya denk düşüyor. Şekil 11.3'te, Şekil 11.2'deki kromozomlar açısından bu kontrol etkileşimlerini temsil eden okları gösterdim. Şekil 11.3*a*'da, her biri diğerlerinden bağımsız olan ayrı ayrı küçük devreleri kapsayan bir küme ortaya çıktığını görüyoruz. Şekil 11.2*b*'de hangi *cis* genin hangi *trans* genin yanında olduğu konusunda değişiklik yaptım. Bu değişiklik de Şekil 11.3*b*'de bütün düzenleyici genlerden geçen geniş bir döngü ortaya çıkmasına neden oldu. Yapısal genlerin yalnızca düzenlendiğini, herhangi bir düzenleme yapmadığını varsaydığım için, şekilde onları yok saydım. Bu basit tablolar apaçık bir durumu ortaya koyuyor: Hangi genlerin birbirlerine komşu olacaklarına ilişkin değişiklikler düzenleyici mimari yapının değişmesine neden oluyor.

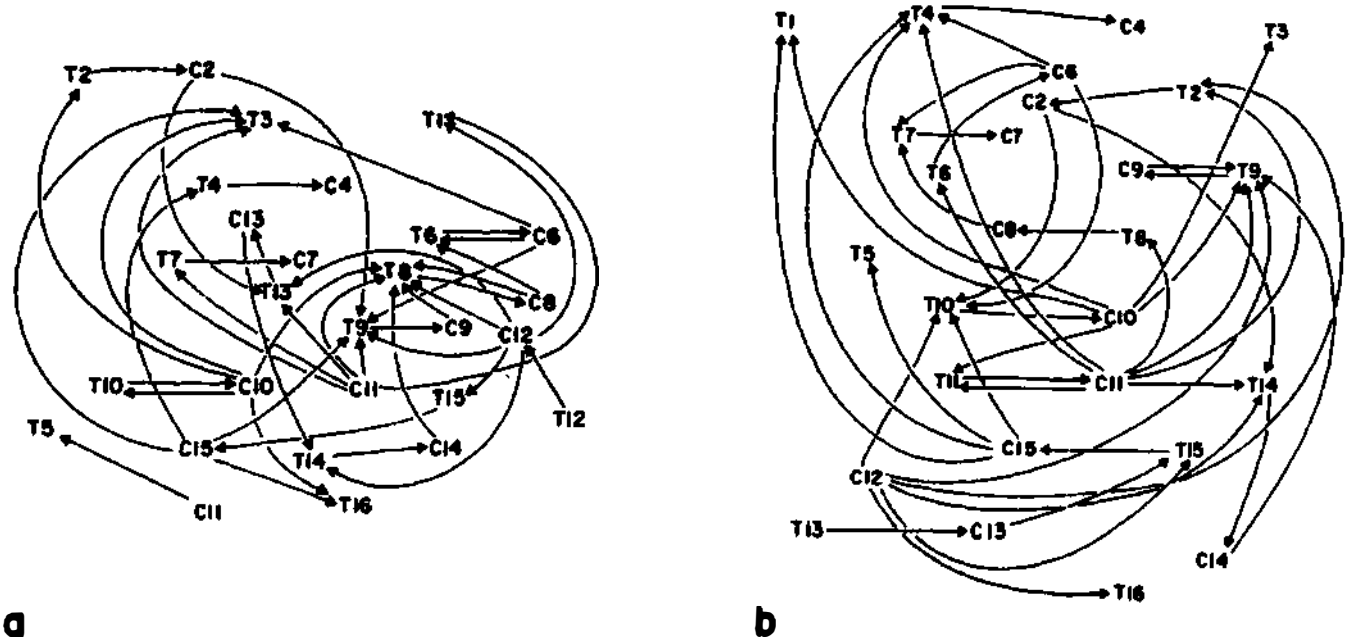
Genomu çevreleyen kromozom bölgelerinde duplikasyon ve transpozisyona yol açan kromozom mutasyonları rastgele gerçekleşirse ne olur? Basit bir yaklaşımla bu konuyu araştırmak üzere bir bilgisayar programı yazılarak, her bir küçük bölgede ikilenme mi yaşanacağına yoksa transpozisyonla bu bölgenin koparılıp hangi noktaya taşınacağına rastgele yöntemle karar verilebilir. Şekil 11.4'te Şekil 11.2'deki ilk iki genom sisteminin 2000 kuşak boyunca böyle rastgele yöntemle altüst oluşunun sonuçları gösteriliyor. Gerçi sonuçlar altüst edilmiş bir spagettiye benziyor, ama hemen önemli bir nokta göze çarpıyor: Şekil 11.4*a* ve 11.4*b* arasındaki benzerlik, Şekil 11.3*a* ve 11.3*b* arasındaki benzerlikten çok daha belirgin. Gözleriniz herhangi bir çaba sarf etmeksizin Şekil 11.4'teki iki bölümün *istatistiksel bağlantısallık özelliklerinin* birbirine çok benzediğini, buna karşılık Şekil 11.3'tekilerin birbirinden çok farklı olduğunu fark ediyor. Gözleriniz haklı: "İyice altüst olmuş" bu iki genomun mimari yapıları birbirine çok benziyor ve bu, genlerin konumlarına ilişkin ayrıntılar birbirinden farklı olduğu halde böyle. Bir daha ifade edelim; başlangıçta hiç beklemediğimiz halde, bu iki genom sisteminin altüst oluş sürecinde bu gibi mimari yapıların istatistiksel açıdan beklenen tipik bağlantısallık özelliklerine "çekildiğini" gözlemliyoruz.

Birkaç bağlantısallık özelliğini daha ayrıntılı açıklamakta yarar var. Bu gibi bağlantı şemalarında noktalar birbirlerine çizgilerle değil, oklarla bağlandığı için, bunlar *yönlü graflar* olarak adlandırılıyor (Berge 1962; Harary 1969; Hararay, Norman ve Cartwright 1975). Okların noktalara oranını ve nokta başına düşen ortalama girdi ve çıktı sayısını tanımlayabiliyoruz. Bu son iki değer ağın *lokal bağlantısallık* niteliklerini gösteriyor. Ayrıca belli bir genden itibaren kuyruktan başa doğru ilerleyerek okları takip ettiğimizde erişebildiğimiz bütün genler, doğrudan ya da dolaylı yoldan bu gen tarafından düzenleniyor. Dolayısıyla,





Şekil 11.3 (a) Şekil 11.2a'daki kromozomlarda yer alan genler arasındaki düzenleyici etkileşimler (b) Şekil 11.2b'deki kromozomların düşündürdüğü düzenleyici ağ etkileşimleri.



Şekil 11.4 (a) Şekil 11.2a'daki kromozom kümesinde, her olayın birden beşe kadar komşu lokusu ilgilendirmesi temelinde rastgele yöntemle 9:1 oranında 2000 transpozisyon ve duplikasyon ardından ortaya çıkan düzenleyici etkileşimler. (b)Bu kez Şekil 11.2b'deki kromozom kümesinde gerçekleşen rastgele transpozisyon ve duplikasyonlardan sonraki yeni durum. Şekilde yapısal genler (S) gösterilmemektedir.

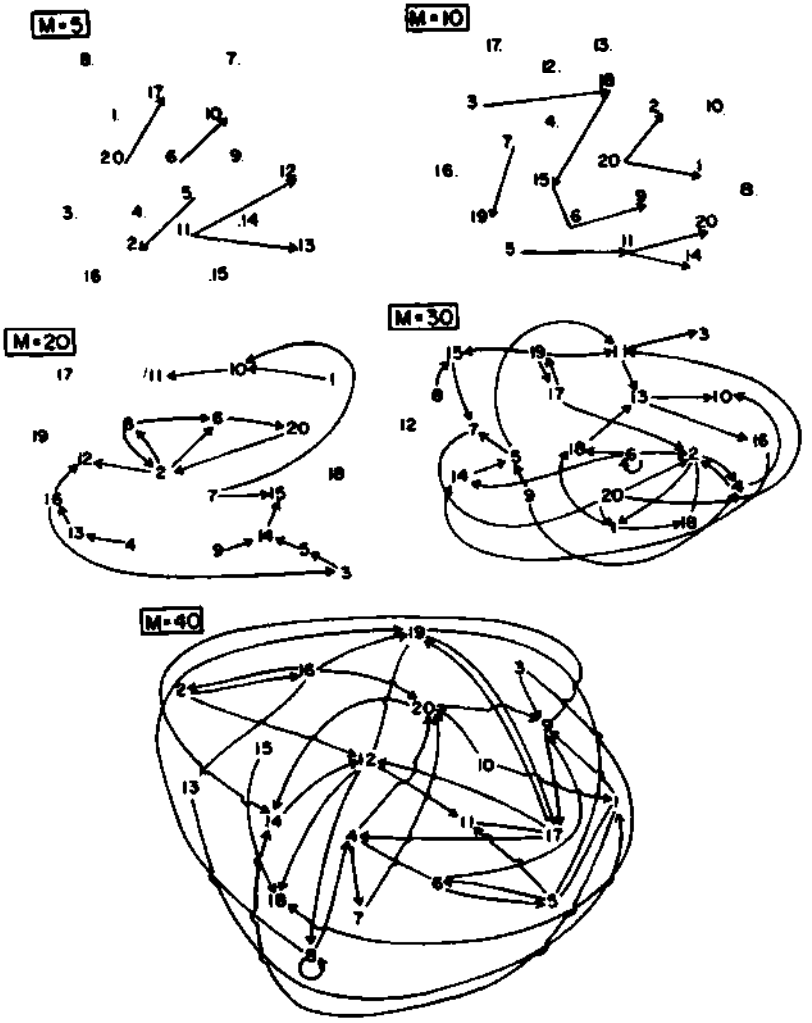
her bir gen için kendisinden sonra gelen *ardıl* gen sayısını ve kendisinden önce gelen *öncül* gen sayısını tanımlayabileceğimiz gibi, her bir gen için ortalama ardıl ve öncül gen sayılarını da belirleyebiliyoruz. Herhangi bir gen kuyruktan başa doğru bir dizi oku takip ederek sonlu sayıda adımla bütün ardıllarına ulaşabiliyor. Her bir genin yarı çapı (*radius*) kendisinden sonraki genlere ulaşmak için atması gereken minimum adım sayısına eşit. Ağın ne ölçüde yayıldığını gösteren bu yarı çap değerinin ortalamasını da tanımlayabiliriz. Bazı genler bir *geri bildirim döngüsünde* yer alır, dolayısıyla geri bildirim döngülerinde yer alan gen oranını da tanımlayabiliriz. Bu genlerden herhangi biri iç içe geçmiş bir dizi geri bildirim döngüsünde de yer alabilir. Böyle bir genin üzerinde yer aldığı en küçük döngünün uzunluğunu ve ortalama minimum döngü uzunluğunu hesaplayabiliriz. Kuyruktan başa doğru okları izleyerek doğrudan ya da dolaylı yoldan birbirlerine ulaşabilen her gen kümesini *güçlü bileşen* olarak tanımlayabiliriz. Diğer bazı bağlantısallık özellikleri de tanımlanabilir, ama işaret ettiğimiz özelliklerin girişimimizin özünü ortaya koymaya yeterli olduğu kanısındayım.

Problem doğal olarak şuna dönüşüyor: İyice altüst olmuş bir genomda beklenen bağlantısallık nitelikleri neler olabilir? Açıkça itiraf edelim ki bu yanıtlanması çok zor bir soru, ama basit bir problemi inceleyerek yanıtın tadı konusunda biraz fikir edinebiliriz.

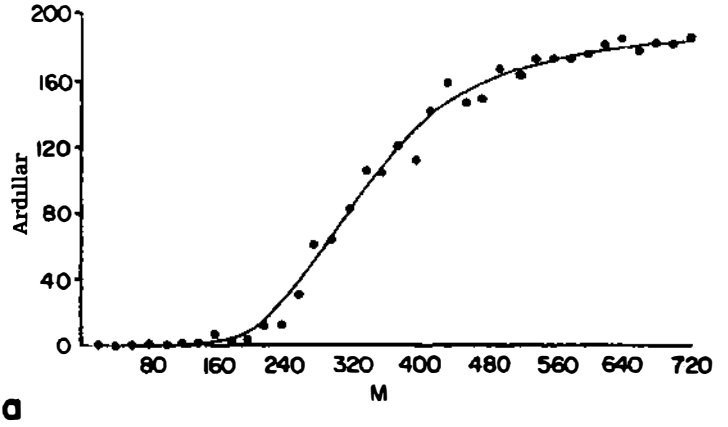
İzotropik Rastgele Yönlü Graflar

Noktalarla temsil edilen *N* sayıda genden oluşan, bu noktaların da M sayıda okla bütünüyle rastgele birbirine bağlandığı bir sistemi ele alalım. Erdos ve Renyi'nin (1959, 1960) noktaların rastgele oklarla değil rastgele çizgilerle birbirine bağlandığı yönsüz graflarda elde ettikleri sonuçları biliyoruz. Bu sonuçlar yedinci bölümde tartışılmıştı ve karşımıza eşik nitelikte bir fenomen çıkarmıştı. Çizgilerin düğümlere oranı arttıkça kritik eşikler aşılıyor ve bağlantısallık nitelikleri ansızın değişiyordu. Aynı şekilde yönlü graflarda da benzer geçişler yaşanıyor.

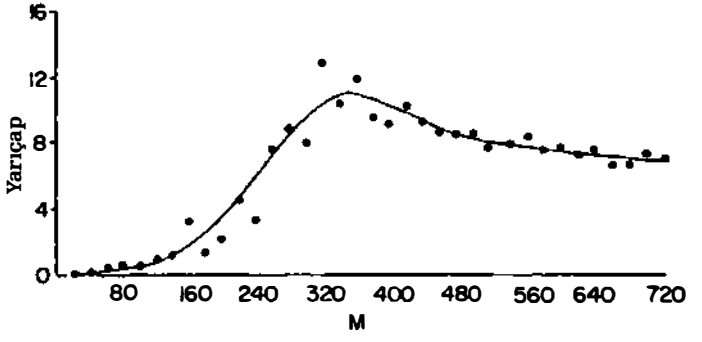
Şekil 11.5'te sayıları gittikçe artan rastgele oklarla birbirine bağlanmış 20 gen görülüyor. Ok sayısının gen sayısına oranı arttıkça, birbirinden ayrı duran ağaç dalları şeklinde küçük devrelerin oluştuğunu, bunların giderek daha az sayıda, gevşek bağlantılı devreler şeklinde birleştiğini, sonunda da bağlantı sayısının çok artmasıyla zengin çapraz bağlantılarla dolu bir ağ ortaya çıktığını ve ağda birbirine kenetlenmiş birçok döngü bulunduğunu görüyoruz. Şekil 11.6'da sayısal denemelerde $M = 0$ ile 720 okla rastgele birbirine bağlanmış $N = 200$ genin ortalama bağlantısallık özellikleri görülüyor. Şekil 11.6*a*'da okların genlere oranı 1'e ulaştığında bağlantılı devrelerin billurlaşmasında bir eşiğe ulaşıldığı görülüyor. Bu değerin altında, her bir gen ya başka bir geni etkilemiyor ya da en çok birkaç geni etkiliyor; bu değerin üzerinde genlerin kendilerinden sonraki çok sayıda geni etkilemeye başladıkları görülüyor. Bu oran 2 olduğunda ağın ortalama yarı çapı (radius) (Şekil 11.6*b*) maksimum bir düzeye



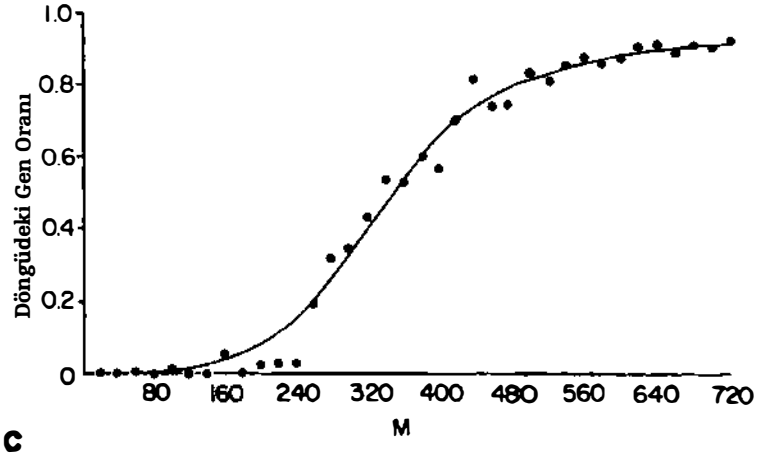
Şekil 11.5 İzotropik bir rastgele yönlü grafta bağlantısallığın evrimi. N = 20 nokta sayıları giderek artan oklarla (M) rastgele bağlantılandıkça, N = M olduğunda geniş bir bağlantılı yapı billurlaşmaya başlıyor.


200
160
120
80
40
0
Ardıllar
80 160 240 320 400 480 560 640 720
M

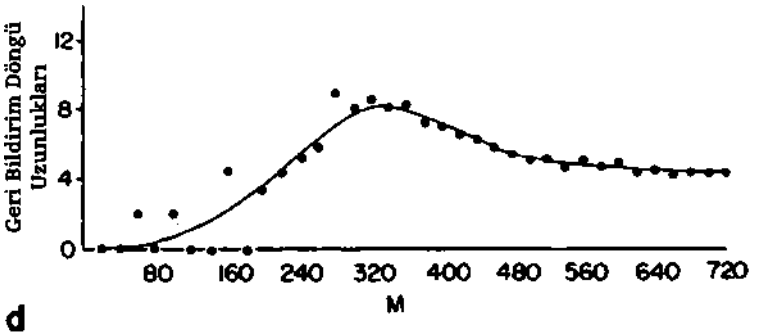
a


16
12
8
4
0
Yarıçap
80 160 240 320 400 480 560 640 720
M

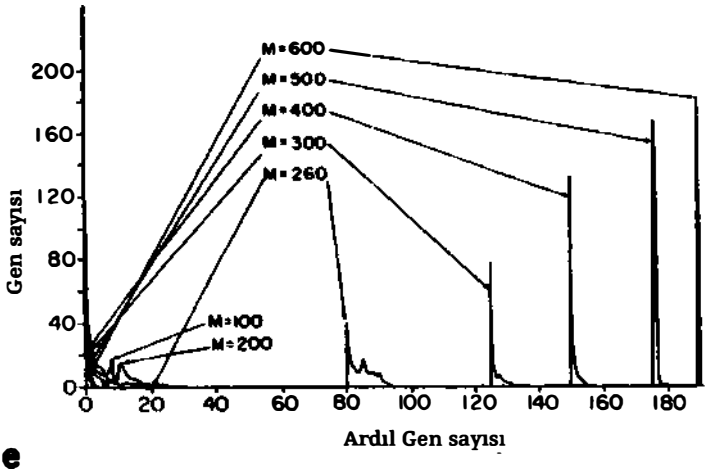
b


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Döngüdeki Gen Oranı
80 160 240 320 400 480 560 640 720
M

c



d



e

Şekil 11.6 (a) N = 200 düğümün bulunduğu bir grafta yönlü ok sayısının (M) artarak 0'dan 720'ye çıkma sürecinde her bir noktadan sonra gelen ortalama gen sayısı. Ardıl gen ortalaması herhangi bir gen tarafından doğrudan ya da dolaylı yoldan etkilenen ortalama gen sayısına karşı geliyor. (b) M değerindeki artışa bağlı olarak, bir genin etkisinin sonraki bütün genlere yayılması için aradaki genler aracılığıyla atılması gereken ortalama adım sayısını gösteren yarıçap dağılımı. (c) M değerindeki artışa bağlı olarak, geri bildirim döngüleri üzerinde yer alan ortalama gen sayısı. (d) M değerindeki artışa bağlı olarak, genlerin üzerinde yer aldığı en kısa geri bildirim döngülerinin ortalama uzunluğu. (e) Bir ağda her bir genden sonra kaç gen bulunduğunu gösteren sonraki gen dağılımı. M > N olduğunda dağılımın iki tepe noktası olduğuna dikkat edin.

ulaşıyor; Şekil 11.6*a*'daki eğrinin en dik bölümüne denk gelen bu bölümde iniş dağılımı en yüksek hızda artıyor ve altta yatan graf en yayınık ve geniş halini alıyor. Bu tam da bekleyebileceğimiz bir sonuç. Bu düzeyden sonra bağlantı sayısı arttıkça, bütün ardıllara daha kısa yollardan erişme olanağı beliriyor, dolayısıyla yarıçap kısalıyor. Şekil 11.6*c*'deki eğri Şekil 11.6*a*'dakine benziyor, çünkü kendisinden sonra çok sayıda gen bulunan her gen, geri bildirimle kendisini etkileyebilecek geri bildirim döngüleri oluşmasına olanak veriyor ve sonunda neredeyse bütün genler geri bildirim döngülerinde yer alıyorlar. Ortalama minimum geri bildirim döngü boyutu (*d*) ortalama yarıçapa paralel olarak önce uzuyor, daha sonra da okların genlere oranı arttıkça giderek kısalıyor. Bu anlaşılır bir durum, çünkü minimal döngü uzunluğunun her bir genden bütün ardıllarına uzanan yarıçap değerinden kısa olması gerekiyor ve yarıçap önce uzuyor, daha sonra da okların düğümlere oranı arttıkça giderek kısalıyor. Son olarak da, Şekil 11.6*e*'de okların genlere oranı değiştikçe ağdaki bütün genlerin kendilerinden sonra gelen gen sayısının dağılımını görüyoruz. Şekil 11.6*e*'deki sonucun ilginç yönü sonraki genlerin dağılımında iki tepe noktası ortaya çıkması. Birçok genin sonraki gen sayısı düşük, çok büyük sayıda genin sonraki gen sayısı birbirine eşit ve yüksek değerlerde, az sayıda genin sonraki gen sayısı ise daha da yüksek. Bunun nedeni basit. Bir kere ara bağlantılı döngüler oluştuktan sonra, döngüdeki (döngülerdeki) bütün genler birbirlerinin sonraki genleri oluyor; ayrıca döngülerden sarkan kuyruklardaki bütün genler de döngü üzerindeki genlerin sonraki genleri oluyor. Bu ara bağlantılı döngülerin her biri üzerindeki gen kümesi o döngü üzerindeki diğer bütün genlere erişebildiği için, bu genler genom düzenleyici ağın güçlü bileşenini oluşturuyorlar. Kuyruklar üzerindeki genlerin sonraki gen sayısı çok düşük. Döngüler üzerindeki genlerden önce gelen genlerde bu sayı, döngüler üzerinde yer aldıkları için sonraki gen sayıları muazzam düzeylere çıkan genlerinkinden yalnızca biraz daha fazla oluyor. Döngüden önceki genler ve kuyruk genleri güçlü bileşen grubunun üyesi değiller. Güçlü bileşen genleri ve kuyruk genleri döngü öncesi genleri etkileyemiyorlar; kuyruk genleri de yalnızca kendilerinden sonraki birkaç geni etkileyebiliyor.

Topluluğun (Ensemle) Ortak Özellikleri, İstatistiksel Açıdan Sağlam Boş Hipotezler Ve Eğer Kaçınılmazsa Potansiyel Evrenseller

Yukarıda açıkladığımız aslında oyuncak sayılacak bir model. Gerçekte altüst oluş sürecindeki genom izotropik bir rastgele graftan ibaret değildir. Bu oyuncak modelin bize öğrettiklerinden yararlanabilmek için, evrim sürecinde gerçek genom sistemlerinin nasıl altüst olduğunu gösteren çok daha doğru modeller geliştirmemiz gerekiyor. Aşağıda buna geri döneceğiz. Yine de bu analiz konuyu biraz anlamamıza yardım ediyor. Gerçek genom sisteminin nasıl altüst

olduğunu iyi tanımlayan herhangi bir açıklamayla, aslında iyi tanımlanmış bir düzenleyici mimari yapılar topluluğunu araştırdığımız gayet açık. Bu muazzam büyüklükte bir topluluk. Diğer bütün büyük topluluklarda olduğu gibi, bu topluluğun ortak özelliklerinin de çok sağlam olması beklenecektir. Bu durumda aşağıdaki önermelerin son derece mantıklı olduğu kanısındayım:

1. *Eğer* genomun nasıl altüst olduğunu doğru bir şekilde açıklayabilirsek, bunun sonucunda ortaya çıkan sistemler topluluğunun ortalama bağlantısallık nitelikleri, dış kuvvetlerin etkisi olmaksızın beklenecek nitelikler hakkında bize uygun bir *boş hipotez* sunacaktır.
2. Bu durumda böyle ortalama nitelikler düzenleyici mimari yapı konusunda mantıken en güçlü tahminimizdir.
3. Seçilim en önemli dış kuvvettir. Bu kuvvet uyarlanım sürecindeki organizmalardan oluşan popülasyonları, genetik düzenleyici mimari yapıların topluluk bütünündeki tipik yapılardan çok farklı olan tuhaf bölgelere çekiyor olabilir. Bu böyleyse, topluluğun ortalama nitelikleri temelinde hangi özelliklerin ortaya çıkacağını tahmin etmemiz mümkün olmayacaktır.
4. Öte yandan, seçilim çok zayıfsa ya da topluluğun tipik niteliklerinden kaçınamıyorsa organizmalarda bu nitelikler yaygınlaşacak, ama bu seçilim sayesinde değil, seçilime rağmen böyle olacaktır. Bu durumda boş hipotez somut durumda karşılaşılan özellikleri açıklayacaktır.
5. Dahası, istatistiksel özelliklere ilişkin tahminler yapmak için tam indirgemeci bir analizle 250 bin bileşenin hepsini ve her birinin bütün etkileşimlerini hesaplamak zorunda kalmamız gerekmeyecektir.
6. Tipik nitelikler şu ya da bu şekilde düzenli olduğu sürece, bu düzeni seçilim temelinde açıklamamız gerekmez. Bu durum topluluğun bütününde zaten elimizin altında yatıyor.
7. Beşinci bölümde seçilimin etkili olduğu varlık çeşitlerini değiştirebileceğini vurgulamıştık. Bunun gibi, burada da seçilimin genomu altüst ederken başvurabileceği özgül yollar geliştirebileceğini söyleyebiliriz. Eğer bu böyleyse, araştırılan topluluğun bazı açılardan kısıtlandığını kabul etmemiz gerekiyor. Ama bu böyle bir topluluğun var olmadığı anlamına gelmez, çünkü zaten topluluk iddiası genomun bu kısıtlamalarla rastgele altüst olan yönlerinin başka türlü ifade edilişinden başka bir şey değil. Belli bir andaki kısıtlamaları, dolayısıyla o andaki topluluğu tanımlayabildiğimiz sürece, bu topluluk üyelerinin ortalama niteliklerini boş hipotez olarak ele almamız ve seçilimin *söz konusu toplulukta* sağlam ortalama niteliklerden anlamlı ölçüde sapma gösteren varlıklar oluşmasını ne ölçüde başarabildiğini incelememiz geçerli bir yaklaşım olacaktır.

Kısacası, seçilimi seçilimin üzerinde çalıştığı belli bir topluluğu açıklarken hesaba katmamız gerekli olabilir, ama organizmaların söz konusu topluluğun tipik üyeleri olarak varlıklarını sürdürmeleri açısından hesaba katmamız gerekmez. Burada yeni bir evrimsel çıkarım örüntüsüyle karşı karşıyayız: Organizmaların ortak kökenden gelmelerine değil, bir topluluğun ortak üyeleri olmalarına bağlı özellikleri.

Gerçi basit bir altüst olan genom modelini ciddi bir genom sistemleri gibi ele almak erken olurdu, ama modelin bazı özellikleri gerçek genetik sibernetik sistemlere benziyor gibi görünüyor. Özellikle, okların noktalara oranı arttıkça, sonraki gen dağılımlarının bağlantısallığını ve boyutlarını ortaya koyan zengin sonuçların aniden ortaya çıkan eşiklere işaret ettiği biliniyor (Erdos ve Renyi 1959, 1960; Kauffman 1985a, 1985b, 1986c; Cohen 1988). Bu tipik graf nitelikleriyle güncel genom sistemlerinin bağlantı şemalarında karşılaşmamak çok şaşırtıcı olurdu. Güncel bağlamda ökaryot bir organizmada yaklaşık 20 bin ile 100 bin arasında yapısal gen, ayrıca düzenleyici ağda çeşitli başka kontrol noktaları bulunduğunu varsayıyoruz. Her bir genin dokuya özgü gen ifadesi gerçekleştirebilmek için muhtemelen birden çok düzenleyici girdiyle şu ya da bu şekilde düzenlendiğini varsayıyoruz. Konuyu basitleştirmek için 70 bin yapısal genin bulunduğu ve *cis*– ve *trans*–etkili öğeler aracılığıyla yaklaşık 200 bin düzenleyici etkileşimin gerçekleştiği inandırıcı bir tabloyu ele alalım. Elimizde 200 bin düzenleyici bağlantıya ve 70 bin gene sahip olan tipik bir yönlü graf varsa, böyle bir sistemin bağlantısallık özelliklerine ilişkin güçlü tahminlerde bulunabiliriz. Örneğin, çok büyük sayıda genin döngüler aracılığıyla dev boyutlarda bir güçlü bileşende birbirine bağlanıp, ilke olarak diğer bütün genleri etkilememesi çok şaşırtıcı olurdu. ("İlke olarak" diyorum, çünkü Ashby'den [1960] öğrendiğimiz ve on ikinci bölümde ayrıntılı olarak inceleyeceğimiz gibi, böyle bir ağda potansiyel etkinin yayılamaması da mümkün.) Yine aynı şekilde, çok sayıda genin kendisinden sonra gelen çok büyük sayıda gen üzerinde etkili olmaması da hayret verici olurdu. Bunun gibi, böyle bir sistem zengin bağlantılarla bir ağ oluşturmasa, bu ağda karmakarışık bir şekilde iç içe geçmiş çok sayıda geri bildirim döngüsü bulunmasa ve her bir genden kendisine geri dönen minimal uzunlukta geri bildirim döngüleri olmasa ve bunlar makul ölçüde kısa olmasa, bu da bizi çok şaşırtırdı. Tersinden ele alırsak, böyle bir sistemin birbirinden ayrı duran gerçekten bağımsız devrelere dönüşebilen bir bağlantı şemasına sahip olma olasılığı son derece düşük.

Genom düzenleyici Mimari Yapılar Bütünüyle Hiyerarşik Olmak Yerine Geri Bildirim Döngülerinden Zengin Olabilir

Genetik düzenleyici mimari yapılara ilişkin tanınmış kavramsal modellerden biri, az sayıda generalin altlarındaki subay ve asker kıtalarına komuta ettiği askeri hiyerarşi modeli (Britten ve Davidson 1969; Davidson ve Britten 1976). Bu modellerde komuta kademesinde yer alan az sayıda "master gen" alt kade-

melerde yer alan ve birbirleriyle örtüşen genler üzerinde zincirleme bir kontrol uyguluyor. Alternatif gelişim programlarının kontrolünde de, mümkün olan farklı zincirleme aktivitelerinin hiyerarşinin tepesindeki master kontrol geni tarafından harekete geçirilmesi temel alınıyor. Birbirleriyle örtüşerek akış yönünde ilerleyen bu zincirleme etkilerle farklı hücre tipleri yaratılıyor. Her hücre tipi için kendine özgü bir dizi gen aktivitesi var. Bu modelin bir ucunda hiçbir geri bildirim döngüsü bulunmayan düzenleyici ağlar yer alıyor. Hiyerarşik etki zincirinin terminal yapısal gen "uç dalları" aktive olduğunda, bunlar kararlı bir metillenmemiş hal sayesinde kararlı bir aktivite örüntüsünü sürdürebiliyorlar.

Genetik düzenleyici sistemlerin hiyerarşik olduğu ve bu sistemlerde geri bildirim döngüleri bulunmadığı hipotezi önemli bir nokta. Eğer doğruysa kontrol aşağı doğru çok kolay yayılabilir. Ama altüst olmuş bağlantı şemalarının istatistiksel niteliklerine üstünkörü bir bakış bile böyle hiyerarşik bir sistem olasılığının çok düşük olduğunu gösteriyor. Genom düzenleyici ağlarının geri bildirim döngülerinden zengin olma olasılığı çok yüksek. Oysa böyle döngülerin varlığı karşımıza böylesine çapraşık ağlarda zincirleme gen aktivitelerinin kontrolüne ilişkin karmaşık sorular çıkarıyor; bu soruları bir sonraki bölümde tartışacağız. Şimdilik daha ileri kontrol görevleri yerine getirmeyen yapısal genleri bir yana bırakalım ve bir kez daha dikkatimizi genom düzenleyici ağ üzerinde toplayalım. "Master genlerin" komutasında en alt düzeylerdeki yapısal genlere kadar uzanan hiyerarşik kontrolün aralarda yer alan ve *cis*– ve *trans*–etkili faktörler oldukları varsayılan düzenleyici genlerden geçtiği düşünülüyor. Böyle *N* sayıda düzenleyici gen bulunduğunu varsayalım. Bunların mümkün olan en basit *yönlü ağaç* hiyerarşisi çerçevesinde bağlantılanmaları için, (belki "master genler" dışındaki) her bir düzenleyici gene hiyerarşinin üst kademelerinden yalnızca bir düzenleyici girdi geldiğini varsayalım. Bu durumda düzenleyici bağlantı sayısı (*M*) hiç değilse düzenlenen düzenleyici gen sayısına (*N*) eşit olacaktır. Eğer genellikle varsayıldığı gibi, "master genlerden" aşağı doğru ilerleyen zincirleme etkiler arasında *örtüşmeler* varsa, bu durumda düzenlenen genlerin bir bölümüne ya da çoğuna tek bir düzenleyici girdiden fazlası ulaşacaktır. Bu durumda *M* sayısı *N*'den büyük olacaktır. Şekil 11.5 ve 11.6'nın analizinden hatırlarsanız, *M* sayısı *N*'den anlamlı ölçüde daha küçük olduğunda bağlantıların ortak yapısı olarak küçük bazı yönlü ağaçlar karşımıza çıkıyordu. *M* artarak *N*'e yaklaştıkça, ağaçlar giderek büyüyor ve birbirleriyle kaynaşmaya başlıyordu. Ancak büyük ağaçlar birbirleriyle kaynaşmaya ve öngörülen hiyerarşi türlerini yaratmaya başlayınca, genellikle aynı zamanda geri bildirim döngüleri oluşturmaya da başlıyorlardı. Bu tam da *M* değeri *N* değerine eşit olduğunda gerçekleşiyor, *hem* akış yönünde ilerleyen ağaçlar oluşuyor *hem de* zengin ara bağlantıları olan döngüsel yapılar oluşmaya başlıyordu. *M* değeri *N* değerinden daha büyük olduğunda da geri bildirim döngüleri giderek daha daha zenginleşiyordu. Nitekim bu gelişme genomun mimari yapısını ve mantığını altüst etme sürecine denk düşüyor. Görüldüğü gibi, düzenleyici ve yapısal genler arasındaki hiyerarşik

komuta yapılarının ortak özellikte olması, böylece seçilim tarafından kolayca erişilebilecek ve sürdürülebilecek nitelikte olması için, *M* değerinin *N*'den küçük olması gerekiyor. Eğer *M* değeri *N*'den küçükse, çok sayıda düzenleyici ve yapısal genin düzenleyici girdileri olmaz. Tersinden ele alırsak, eğer düzenleyici ve yapısal genlerin hepsinin ya da hemen hemen hepsinin bir ya da birden çok düzenleyici girdisi varsa, o zaman da genomun mimari yapısı genelde geri bildirim döngülerinden zengin olmak zorunda. Bu durumda mutasyonlar bağlantıları rastgeleleştirme ve zengin bağlantılarla iç içe geçmiş bir mimari yapı oluşturma eğilimi gösterirken, seçilimin hiyerarşik bir bağlantı şemasını kurma ve sürdürme olasılığı hayli düşüktür ve bunun için güçlü kuvvetlere karşı savaşması gerekir. Bu bölümün izleyen kısmında seçilimin bu çabasının büyük bir olasılıkla yenilgiyle sonuçlanacağını göreceğiz. Bununla birlikte, on ikinci bölümde, Ashby'nin beşinci bölümde tartıştığımız sabitleştirici duvarların perkolasyonu ve donmuş bileşenler kavram çerçevesi temelinde, geri bildirim döngülerinden zengin genom sistemlerinde bile hiyerarşik komuta yapılarının evrilmesine elveren koşulların doğabildiğini göreceğiz.

Bu da bizi kaçınılmaz olarak şu temel soruyla karşı karşıya bırakıyor: Seçilim gelişigüzel genomik bağlantı şemaları inşa edebilir mi?

Basit Popülasyon Modelleri Ve Yine Hata Katastrofu

Optimal bağlantı şemalarına ulaşma doğrultusunda etki gösteren seçilim üçüncü bölümde karşımıza çıkan sınırlılıklarla yüz yüze geliyor: Düz uyumluluk sahalarında mutasyon hızı arttıkça, popülasyonlar uyum başarısı tepelerini terk etmek zorunda kalarak hata katastrofu yaşıyorlar; engebeli sahalarda da popülasyonlar olanaklar uzayının dar bölgelerine takılıp kalıyorlar. Hata katastrofunun ne olduğunu hatırlayalım: Sabit bir mutasyon hızında sistemdeki öğe sayısı arttıkça maksimum karmaşıklık düzeyine ulaşılıyor. Bu karmaşıklık düzeyinin ötesinde, seçilim artık popülasyonu genel optimum fenotipte tutmayı başaramıyor, hatalar birikmeye başlıyor ve popülasyon optimum düzeyden uzaklaşıp uyum düzeyi daha düşük kombinasyonlara yaklaşıyor. Şimdi bu fenomeni seçilimin genom düzenleyici sistemin bağlantı şemasına şekil verme sürecinde, yeniden ele alacağız. Karşımıza çıkan sonuçlar aynı, hatta bildiklerimizin ötesine geçiyor. Şimdi ele alacağım basit modelde özgül bir bağlantı şemasının genel optimal şema olduğunu ve bunun dışında herhangi bir lokal optimum olmadığını varsayacağım. Genetik düzenleyici ağlar ve bu ağların evrimi konusunda on üçüncü bölümde ele alınacak daha gerçekçi modellerde çok sayıda lokal optimumun var olabileceği kabul edilecek.

Şimdi tek bir optimal bağlantı şeması olan bir uyumluluk sahası tanımlayalım. Konuyu basitleştirmek için, genetik bağlantı şemasını *N* sayıda geni kapsayan bir kümenin noktalarla ifade edildiği, bu noktaları birbirine bağlayan toplam *T* sayıda yönlü düzenleyici bağlantının da oklarla temsil edildiği bir mo-

delle çalışmaya devam edelim. Tam bir sadeleşmeye ulaşmak için, bağlantı şemasında gelişigüzel değişiklikler yapan mutasyon olaylarının bu değişiklikleri okun kuyruğunun ya da başının yerini değiştirip farklı bir genden başlayarak ya da farklı bir gene ulaşarak gerçekleştirdiğini varsayalım. Bir başka ifadeyle, bu modelde herhangi bir bağlantı şemasını adım adım ilerleyerek herhangi bir başka bağlantı şemasına dönüştürebiliyoruz. Basitleştirme işlemlerimizi aşırı bir noktaya taşıyarak, özgül herhangi bir bağlantı şemasının optimal düzeyde uyum başarısı olduğunu varsayalım. Her bağlantı şemasının şansı birbirine eşit olduğu için, optimal uyum başarısı için modellemede bunlardan herhangi birini seçebiliriz. Örneğin, pekâlâ $N = T$ olan şemayı seçip bu şemada 1 –> 2 –> 3 ... N –> 1 şeklinde tek bir gen döngüsü olduğunu varsayabiliriz.

Bunun ardından, optimal şemadan sapan bağlantı şemaları için basit bir uyum başarısı fonksiyonu tanımlamamız gerekiyor. Seçeneklerden biri uyum başarısını, belli bir X ağındaki "doğru" bağlantı oranını veren G_x/T formülüyle ölçmek olabilir. Hafif bir genelleştirme, uyum başarısının bu oranla doğru orantılı olmasına ama doğrusal olmayan bir tarzda da değişim geçirebilmesine imkan versin. Buna eklenecek diğer bir genelleştirme de hiçbir doğru bağlantısı olmayan bir ağın bile hafif bir uyum başarısı olmasına imkan versin. Bu durumda şu basit formüle ulaşırız:

$$W_x = b + (1 - b)\,(G_x/T)^{\alpha} \qquad (11.1)$$

Formülde W belli bir bağlantı şemasının uyum başarısını temsil ediyor; b, hiçbir bağlantı doğru olmasa bile taban değer kabul ettiğimiz $0 \le b \le 1{,}0$ arasındaki uyum başarısını temsil ediyor; α ise iyi bağlantı oranı 0 ile T arasındayken uyum başarısının nasıl bir değişim gösterdiğini ifade eden bir parametre. Eğer $\alpha = 1{,}0$ olursa, uyum başarısı iyi bağlantı oranıyla orantılı oluyor ve bu tam bir eklemeli uyum başarısı modeline denk düşüyor. Eğer $\alpha > 1{,}0$ ise, uyum başarısı doğru olmayan bağlantı sayısındaki artışa göre önce hızla, sonra daha düşük bir hızla azalıyor. Uyum başarısı tepe noktası, bileşenlerin uyum başarısında ortak hareket ettiklerini ifade eden bir ani yükselişte ifadesini buluyor. Eğer α değeri $0 < \alpha < 1{,}0$ ise, uyum başarısı önce yavaş yavaş düşüyor ama bağlantı sayısı 0'dan T'ye çıktıkça düşüş hızı giderek artıyor. Modelde uyum başarısı tepesi yumuşak bir doruk, yamaçlar ise giderek dikleşiyor; bu da genel genetik modellerde optimum yakınlarında mutantların çoğunun pek az zararlı etkisi olduğu varsayımına uygun tipik bir biçim.

Dikkat ederseniz, bu uyumluluk sahasında yalnızca *tek* bir tepe –genel optimum– var ve optimal düzeyin altında olan her bağlantı şeması uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşular üzerinden ilerleyerek bu tepeye tırmanmaya olanak veren bir ya da birden çok uyarlanımsal yürüyüş yoluna sahip. Yani genel optimumun altındaki lokal optimumlara takılıp kalma olasılığı yok; bu da problemi son derece basitleştiriyor.

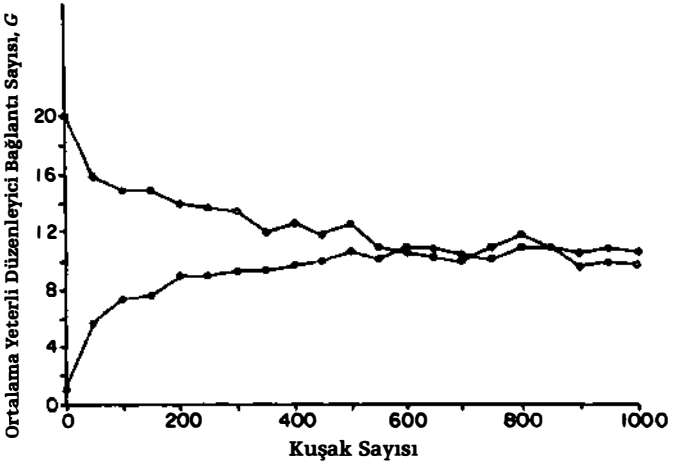
Şimdi de, her biri özgül bir genetik bağlantı şemasına sahip olan "organizmalardan" oluşan bir popülasyonumuz olduğunu varsayarak, haploid–popülasyon genetiği modelini tanımlayabiliriz. Bağlantı şemalarının her birindeki her bağlantının her kuşakta belli bir olasılıkla mutasyona uğradığını varsayalım; mutasyonlar düzenleyici bağlantılarda başların ya da kuyrukların rastgele değişmesiyle gerçekleşsin. Her kuşakta her bir bağlantı şemasının soyundan gelen bir sonraki kuşağın uyum başarısı kendi uyum başarısıyla orantılı olsun. Programımız birbirine benzer ağlardan oluşan belli büyüklükte bir popülasyonla işe başlıyor, her bir ağın belli bir mutasyon hızıyla rastgele mutasyon yaşamasını sağlıyor, her bir ağın uyum başarısını belirliyor, ardından da her bir ağa sabit bir düşük olasılıkla ebeveyn olma şansı tanıyor. Program ebeveyn olma şansı tanınmış her bir ağ için, *ağın uyum başarısına eşit* bir olasılıkla söz konusu ebeveynin kendisine aynen benzeyen bir yavrusu olup olmayacağına karar veriyor. Potansiyel ebeveynlerin her biri birden çok kez örnekleme dahil edilebiliyor ve örnekleme işlemi bir sonraki kuşakta olması gereken popülasyon büyüklüğüne ulaşmak için gerekli sabit sayıda ağ seçilene kadar devam ediyor. Bu işlemle her kuşakta uyum başarısı o popülasyondaki uyum başarısı en yüksek üyeye göre normalleştirilmiş oluyor. Ağlar her kuşakta yeni mutasyonlar geçiriyorlar ve süreç böylece tekrarlanıyor.

Yeterince yüksek mutasyon hızlarında popülasyonlar uyum başarısı doruğunda daha düşük uyum başarısı düzeylerine indikçe, hata katastrofu ortaya çıkıyor. Şekil 11.7'de üçüncü bölümde tartışılan hata katastrofunun ortaya çıktığı parametre değerlerinde gerçekleştirilen iki sayısal denemenin sonuçları görülüyor. Birinci durumda popülasyonun bütünü optimal uyum başarısıyla, yani bir döngüyle işe başlıyor. Diğerinde popülasyonun bütünü bağlantıları rastgele olan bir ağda şansa eseri doğru çıkan pek az doğru bağlantıyla işe başlıyor. İlk durumda popülasyonda zamanla hatalar birikiyor ve ağ başına düşen ortalama doğru bağlantı oranı giderek azalıyor. Geriye genel optimumu oluşturan bir ağ kalmıyor. Popülasyonun bütünü uyum başarısı doruğundan aralarda bir tepeye doğru kayıyor ve oraya yerleşiyor. Öte yandan, başlangıçta uyum başarısı düşük olan popülasyonun da uyum başarısı da giderek artıyor ve o da aralardaki aynı tepeye ulaşıyor. Bu da başlangıçtaki konumundan bağımsız olarak, seçilim ve mutasyonun etkilerinin sürdüğü koşullarda popülasyonun kararlı bir *ara* uyum başarısı düzeyine yerleşeceğini gösteriyor. Uyum başarısı tedirgenmelerle bu düzeyin üstüne ya da altına çıkıp inse bile, aynı kararlı dağılıma geri dönüyor. Doruğa tırmanmaya elveren çok sayıda yol olmasına rağmen, açıkça, popülasyon genel optimumdan yola çıkmış olsa bile seçilimin onu orada tutamadığını, daha düşük konumlarda yola çıkan popülasyonları da oraya tırmandıramadığını görüyoruz. Öte yandan, popülasyonun dorukla çok düşük uyum başarısı ağları arasında ortalarda bir yerde konumlanmasının, her birinde doğru bağlantıların toplam bağlantı sayısına oranı birbirine eşit olan muazzam sayıda alternatif bağlantı şemasının varlığıyla

uyumlu olduğu da açık. Bu da Şekil 11.7'nin yanıltıcı olduğuna işaret ediyor. Çok boyutlu asıl uzayda popülasyon kabuk yüzeyinde genel optimumdan sabit bir uzaklıkta ve belli bir kalınlıkta olan herhangi bir noktada yer alıyor olabilir. Evrim giderek biriken küçük mutasyonlarla gerçekleştiği ve kabuk üzerindeki her nokta özünde aynı uyum başarısına sahip olduğu için, bunlardan türeyen ağ soyları kabuk üzerinde dallanan rastgele (adeta nötr) yürüyüşler şeklinde karşımıza çıkacaktır. Üçüncü bölümde açıkladığımız gibi, popülasyon sonlu büyüklükte olduğu için ve yeterli sayıda kuşaktan sonra popülasyon üyelerinin hepsinin tek bir (rastgele) üyenin soyundan gelmesine bağlı kurucu etkileri nedeniyle, yürüyüşler kabuk yüzeyinin bütününe yayılmak yerine tutarlı bir yayılım gösterme eğiliminde olacaktır. Elbette bu kabuktaki simetrinin küre tarzında olması, bütün lokusların toplam uyum başarısına eşit katkı yaptıklarının varsayımının bir sonucu. Bu simetri bozulursa, kabuğun şekli de şu ya da bu ölçüde bozulacaktır.

Çatallanma Davranışları

Parametrelerin değiştirilmesi uyarlanım sürecindeki popülasyonun davranışında keskin değişimlere ya da çatallanmalara yol açıyor. Bazı rejimlerde popülasyon uyum başarısı doruğuna tırmanıyor ve çevrede kümeleşerek orada kalıyor. Diğer bazı rejimlerde doruktan aşağılara, sürdürülebilen bir ara düzeye düşüyor. Mutasyon hızının (μ), tepe noktasının biçimini gösteren parametrenin



Şekil 11.7 G'nin organizma başına düşen ortalama bağlantı sayısı olduğu G = T = 20(0) ve G = 1 (0) noktalarından başlatılan popülasyonların, seçilim etkisi altında 1000 kuşak sonra vardığı nokta. Her iki eğri için μ değeri 0,005, α = 1, b = 0. (Kauffman 1985a, 1985b, 1986c)

(α), uyum başarısı taban değerinin (*b*) ve toplam ok sayısının (*T*) değiştirildiği bazı sayısal deneyler yapıldı. Bu sistemdeki çatallanma davranışını anlamak için, popülasyonda ağ başına düşen ortalama doğru bağlantı sayısındaki ($\bar{G}$) değişiklik hızını veren bazı yaklaşık denklemlere dayanıyoruz (Kauffman 1985a, 1985b, 1986c).

$$d\bar{G}/dT = (\alpha(1-b)\,\bar{G}^{\alpha-1}\,\sigma^2\bar{G}/((1-b)\bar{G}^{\alpha} + bT^{\alpha})) - \mu(TP + \bar{G} - T) \quad (11.2)$$

Formülde σ değeri *G*'deki varyansı, *P* ise belli bir bağlantının doğru olma olasılığını gösteriyor. Bu ikinci terim oluşmuş doğru bağlantıları tahrip etme eğilimi yüksek olan mutasyonları yansıtıyor. Mutasyonlar seçilimin olmadığı bütünüyle rastgele bir bağlantı şemasında uyarlanım sürecindeki popülasyonu ortalama doğru bağlantıya doğru iten bir geri çağrıcı kuvvet sağlıyor. Bu geri çağrıcı kuvvet popülasyonu seçilmemiş bu ortalamanın üzerine çıkaran sapmayla orantılı. Bir başka deyişle, basit bir yayda bu mutasyonel geri çağrıcı kuvvet yayın denge uzunluğu üzerindeki sapmayla orantılı. Buna karşılık, Denklem 11.2'deki ilk terim popülasyon üyelerinde ağ başına düşen ortalama doğru bağlantı sayısını artırma eğiliminde olan seçilim kuvvetini temsil ediyor. Fisher'in temel teoremini hatırlayalım (Ewens 1979):

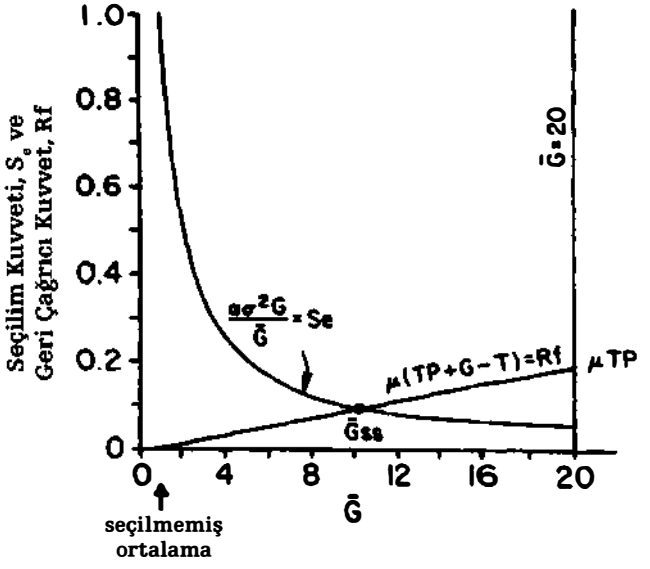
$$dW/dT = \sigma^2 W/W \quad (11.3)$$

Burada *W* popülasyonun ortalama uyum başarısını temsil ediyor. Bu genel sonuç popülasyonun uyum başarısındaki ortalama değişim hızının uyum başarısının varyansıyla orantılı olduğunu, uyum başarısıyla da ters orantılı olduğunu ifade ediyor. Değişim hızının pay değerine bağlı olması gayet anlaşılır bir durum, çünkü seçilimin uyum başarısını artırabilmesi için uyum başarılarının bir yayılım aralığına dağılması, böylece uyum başarısı daha yüksek olanların daha düşük olanların üzerine çıkma olanağı bulması gerekir. Değişim hızının mevcut uyum başarısıyla ters orantılı olması da doğrudan uyum başarısındaki değişiklik denklemlerinde bir kuşakta ortaya çıkan farkın bir sonucu ve uyum başarısı arttıkça seçilimin etkililiğinin azaldığını gösteriyor.

Efektif seçilimle mutasyonel geri çağrıcı kuvvet arasındaki ilişki, ($b = 0$ olduğu sürece) Denklem 11.2'deki iki terimde ortaya çıkıyor. Şekil 11.8'de bu iki terimi ayrı ayrı gösterdim. Uyum başarısını düşüren geri çağrıcı kuvvet ortalama uyum başarısıyla orantılı olarak artıyor. Uyum başarısı arttıkça, bu düzeyi yükseltmeye çalışan seçilimin kuvveti önce hızla azalıyor, sonra daha yavaş olmak üzere azalmaya devam ediyor. Eğer bu iki eğri $0 < G < 20$ aralığında kesişirlerse, bu ortalama uyum başarısı düzeyi bir kalıcı hal oluyor ve uyum başarısını artırma eğilimiyle azaltma eğilimi birbirine eşitleniyor. Böylece kararlı bir kalıcı hale ulaşılıyor ve popülasyon bu noktanın etrafında kararlı bir dağılıma adapte oluyor. Tersine, ortalama uyum başarısı değerinin 0 ile 1,0

arasında olduğu aralık boyunca seçilim kuvveti geri çağrıcı kuvvetten daha güçlüyse, popülasyon başlangıçtaki dağılım neyse o noktadan genel optimuma doğru çekiliyor ve oraya yerleşiyor. Denklem 11.2'nin yeterli olmadığını belirtmek gerek. Aslında, popülasyonda zaman içinde uyum başarısı varyansının nasıl değiştiğini gösteren ilave bir denkleme ihtiyacımız var. Bu zor bir problem. Denklem 11.2'deki idealleştirmede varyansın birkaç kuşak sonra sabit bir değere yerleştiği ve artık kararlı bir şekilde orada kaldığı varsayılıyor. Bunun böyle olduğu simülasyonlarda kanıtlandı.

Denklem 11.2 yetersiz olsa da, davranışın uyarlanım sürecindeki sistemin parametrelerine nasıl bağlı olduğu konusunda biraz fikir edinmemizi sağlayabilir. Eğer α değeri artarsa, seçilim eğrisi yukarı doğru kayıyor, buna karşılık geri çağırıcı eğri sabit kalıyor (Şekil 11.8). Bu durumda, eğer iki eğri α = 1 olduğunda uyum başarısı değeri 0 ile 1,0 aralığındayken kesişirlerse, α değeri arttıkça kesişme noktası daha yüksek bir uyum başarısına doğru kayacaktır.



Şekil 11.8 *Denklem 11.2'deki iki terimin grafiği. Efektif bir seçilim kuvveti S_e, doğru bağlantı sayısını artırıyor, buna karşılık mutasyonel geri çağrıcı kuvvet Rf bu sayıyı beklenen seçilmemiş ortalama (1) doğrultusunda azaltma eğilimi gösteriyor. Şekilde her iki kuvvet de uyarlanım sürecindeki popülasyondaki ağlarda ortalama doğru bağlantı sayısının (G) fonksiyonu olarak gösteriliyor. Eğriler seçilimle mutasyonun dengelendiği kalıcı hal düzeyine ($\bar{G}_{SS}$) ulaşıldığında kesişiyorlar. (Denklem 11.2'de T = 20, P = 0.95, α = 1, b = 0, μ = 0,01 değerleri kullanılmıştır ve μTP = Rf at $\bar{G}$ = T.) (Kauffman 1985a, 1985b, 1986c)*

Uyum başarısının optimal ağdan çok sert kopması anlamına gelen yeterince geniş bir α değerinde, seçilim eğrisinin geri çağırıcı eğrinin üzerinde kalacağı kesin; bu da optimum bir yaban tipin ağır bastığı bir seçilimin daima mutasyonel kuvvetlere baskın olacağını gösteriyor. Sonsuz α değerinin limiti, her kuşakta uyum başarısı en yüksek varyantın bulunup seçilmesi ve bir sonraki kuşağın bütününe özel olarak seçilmiş bu ağdan ekim yapılmasıyla aynı şey. Çok yüksek α değerleri ya da bunların biyolojik eşdeğerleri genellikle pek inandırıcı değil. Gerçekte uyum başarısı gradyanlarının dikliği sınırlı gibi görünüyor.

Mutasyon hızı arttıkça ya da azaldıkça, mutasyonel geri çağırıcı kuvvetin dikliği giderek artar ya da azalır. Bu durumda, sabit bir seçilim eğrisinde mutasyon hızının azalması 0 ile 1,0 yayılım aralığında kalıcı hal kesişme noktasını uyum başarısında artış doğrultusunda hareket ettirecektir. Mutasyon hızı yeterince düşük olduğunda, seçilim popülasyonu genel optimuma doğru çekebilir. Tersine, mutasyon hızı daha yüksekse ve popülasyon optimum üzerinden harekete geçirilirse, zaman içinde mutasyonlar birikecek ve popülasyon önce optimumda kalacak, sonra da ondan uzaklaşacaktır.

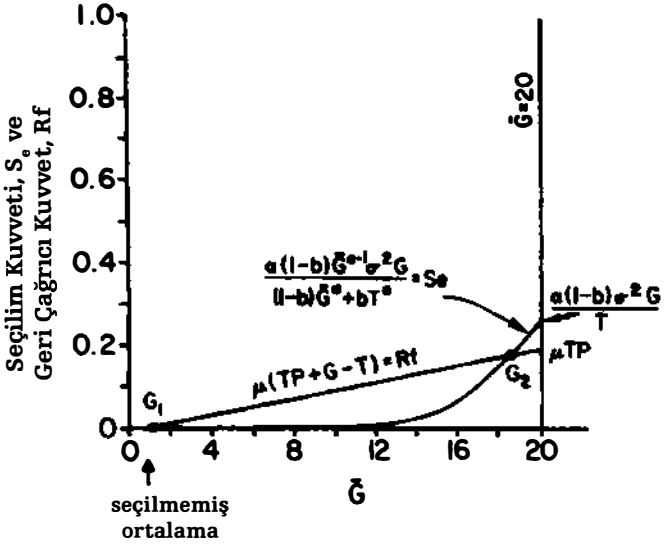
Belki de en önemli nokta, bütün bu niteliklerin seçilime tabi sistemin karmaşıklık düzeyine bağlı olması. Klasik popülasyonda eklemeli modellerde hata katastrofuna ulaşan sonuçları hatırlayalım. Her bir doğru gen bağlantısı uyum başarısına toplam bağlantı sayısıyla ters orantılı olarak katkı yapsın. Yani α 1,0'e eşit olsun. Bu durumda bağlantı sayısı (T) arttıkça bunların her birinin uyum başarısına katkısı T ile ters orantılı olarak azalacaktır. Buna karşılık, doğru bir bağlantıdan hatalı bir bağlantıya geçişte mutasyon hızı sabittir. Dolayısıyla, T arttıkça her bir bağlantı açısından seçilim daha zayıf bir kuvvet olacak, buna karşılık mutasyon her zamanki gibi güçlü bir kuvvet olmaya devam edecektir. Sonunda, seçilim mutasyondan daha zayıf olacaktır; bu da onun popülasyonu genel optimumda tutamayacak kadar zayıflaması demektir.

Klasik sonuç, beklenen hatalı bağlantı sayısının toplam bağlantı sayısının karesiyle (T^2) orantılı olarak artacağını gösteriyor (Üçüncü bölüm). Bu çok büyük bir hız. Mutasyon hızını T^2 ile ters orantılı olarak azaltma yoluyla bunu telafi etmek mümkün. Bununla birlikte, gerçek sistemlerde mutasyon hızı için bir alt sınır vardır. Ve sonunda, T değeri arttıkça seçilimin popülasyonu genel optimumda tutması imkansız hale gelecek ve hata katastrofu gerçekleşecektir.

Genetik bağlantı şeması modelleriyle yapılan simülasyonlarda bu sonuçların her bir bağlantının uyum başarısına orantılı ve bağımsız katkı yaptığı α = 1 değerindeki *eklemeli uyum başarısından*, 1,0'dan hayli büyük α değerlerine kadar yayıldığını düşündüren sağlam bazı sonuçlar alındı. Bu da bir dizi α değerinde popülasyondaki uyum başarısı varyansının yalnızca $\sqrt{T}$ kadar azaldığını, buna karşılık mutasyonel geri çağırıcı kuvvetin T değeri kadar arttığını gösteriyor. Dolayısıyla, göründüğü kadarıyla, klasik popülasyon genetiğinde elde edilen sonuç, α değerinin 1,0'den yüksek olduğu eklemeli olmayan modellere de yayılıyor.

Sıfırdan Büyük b Değerinde Beliren Yeni Bir Çatallanma

Uyum başarısı taban değeri $b > 0$ olduğunda sistemin davranışında sarsıcı değişiklikler ortaya çıkıyor, çünkü popülasyon artık kesintili sıçramalarla kararlı bir uyum başarısı halinden kararlı bir düşük uyum başarısı haline sıçrayabiliyor. Çift kararlı durumun gözlemlendiği bu davranış, uyum başarısı arttıkça efektif seçilim eğrisinin alçalmak yerine yükselebildiğini yansıtıyor. Bu da, Şekil 11.9'da görüldüğü gibi seçilim ve mutasyon kuvveti eğrileri 0 ve 1,0 arasındaki ortalama uyum başarısı aralığında iki noktada kesişebileceklerini gösteriyor. Bu durumda, üst kesişme noktası (G_2 noktası) kararsız bir kalıcı hale denk düşüyor. Popülasyon bu kalıcı halin üzerinde harekete geçirildiğinde, seçilim mutasyondan daha güçlü olmakta ve ortalama uyum başarısı genel optimuma doğru yükselmektedir. Buna karşılık, $G/T = 1{,}0$ olan genel optimum bir *yansıtıcı engel* oluşturuyor. Böylece, popülasyon G_2 kalıcı halle genel optimum arasındaki bir kalıcı hal dağılımında yüksek bir uyum başarısı düzeyinde havada asılı kalıyor. Tersine, popülasyon G_2 noktasının altında harekete geçirildi-

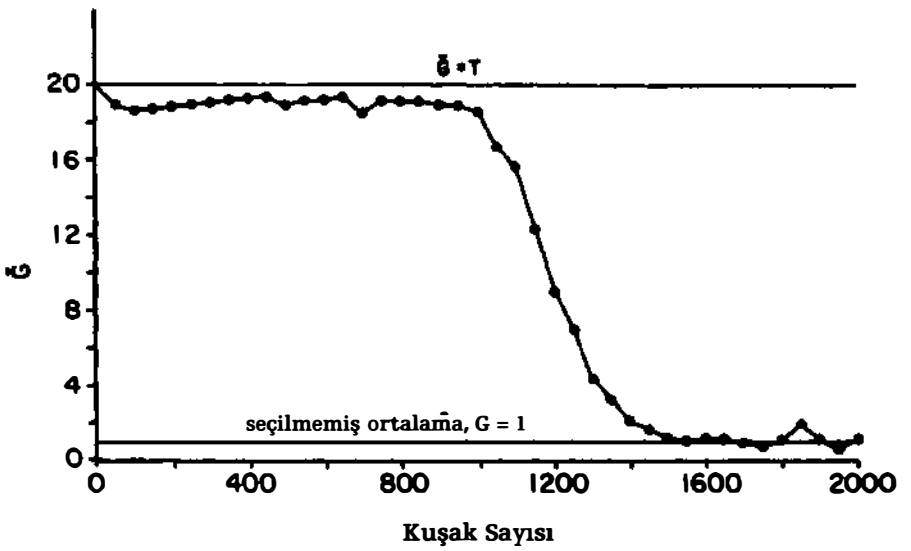


Şekil 11.9 Şekil 11.8'deki gibi, ama burada b = 0,5, α = 10, T = 20, P = 0,95, μ = 0.01. Bu değerler eğrilerin 0 ve 1 arasındaki uyum başarısı aralığında iki noktada kesişmelerine olanak veriyor. Bu çifte kesişme iki çekici bölge yaratıyor: bunlardan biri $\bar{G} = T$ olan optimal halin yakınında, diğeri ise bütünüyle seçilmemiş hal olan $G = 1$ yakınında yer alıyor. G_1 noktası kararlı bir kalıcı hali, G_2 ise kararsız bir kalıcı hali temsil ediyor; $\bar{G} = T$ olduğunda $\mu TP = Rf$; $\bar{G} = T$ olduğunda S_e, $[\alpha (1 - b)a^2G]/T$ oluyor. (Kauffman 1985a, 1985b, 1986c)

ğinde, uyum başarısını düşüren mutasyonel kuvvetler seçilim kuvvetlerinden daha güçlü oluyor ve popülasyon kararlı bir hal olan G_1 noktasına düşüyor. Bu da bize, popülasyon bir dalgalanmayla kararsız kalıcı hal eşiğine sürüklenmediği sürece sistemin ya yüksek bir uyum başarılı halde ya da düşük bir uyum başarılı halde kalacağını gösteriyor.

Nitekim böyle dalgalanmaya bağlı geçişler gerçekten oluyor (Şekil 11.10). Dahası, mutasyon hızı düşük başlar ve giderek yükselirse, sistem çarpıcı davranışlar sergiliyor. Mutasyonel geri çağrıcı kuvvet eğrisi başlangıçta düşük ve seçilim eğrisiyle yalnızca bir kez kesişiyor (Şekil 11.9). Seçilim daima mutasyondan hızlı, bu durumda da popülasyon optimal bağlantı şemasına tırmanıyor ve orada kalıyor. Ancak mutasyon hızı arttıkça ve mutasyon eğrisi giderek dikleştikçe, önce üstteki ikinci bir kesişme gerçekleşiyor, sonra eğri sağa dönüyor ve ortalama uyum başarısının 1,0 olduğu sınıra çarpıyor ve gözden kayboluyor. Bu mutasyon hızında popülasyon ansızın genel optimumun altına, iki eğrinin kesişmesiyle yaratılan alt kalıcı hale denk düşen, rastgele durumdan yalnızca biraz daha iyi bir bağlantı şemasına düşüyor.

İlginç bir durum olarak $b > 0$ olması halinde toplam karmaşıklıktaki artış benzeri bir sarsıcı sonuca yol açıyor. Popülasyonda genel optimuma yakın yüksek uyum başarısı ilk başlarda kararlı bir dağılım gösteriyor, ama T arttıkça mutasyon eğrisinin dikliği seçilim eğrisinden o kadar daha fazla artıyor ki üstteki kararlı hal kayboluyor ve popülasyon çökerek düşük uyum başarısı



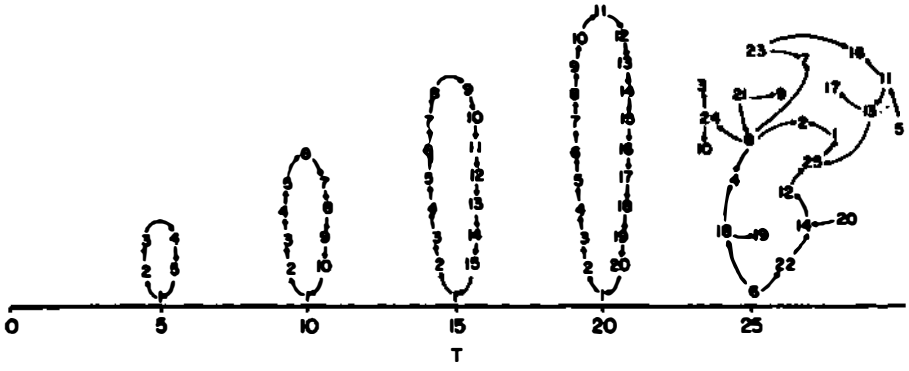
Şekil 11.10 *Dalgalanma sonucunda uyarlanım sürecindeki popülasyonun kararlı üst konumdaki mükemmele yakın G = T halinden kararlı bir düşük uyum başarısının olduğu* $\bar{G} \approx 1$ *haline geçişi. Şekilde T = 20,* $\alpha = 10$, $b = 0.5$, $\mu = 0.005$. *(Kauffman 1985)*

düzeyinde kalıyor. Görüldüğü gibi, eğer maksimum uyarlanıma ulaşılan mimari yapı basit bir gen döngüsüyse ve "evrim" ufak bir mükemmel döngüyle işe başlayıp bu döngüye yeni genler eklemeye kalkışırsa, seçilim ilk başta mükemmel döngüleri sürdürebilir. Ancak sonunda sürece bir ya da birkaç gen daha eklenince çatallanma eşiği aşılır ve döngünün mimari yapısında ansızın büyük bir altüst oluş gözlemlenir (Şekil 11.11).

Genel Nitel Sonuç

Bu simülasyonlarla, genel bir nitel değerlendirme olarak, seçilimin etkisi altındaki bir sistemde mutasyon hızı sabit tutulduğunda ve bir dizi eklemeli ya da eklemesiz uyum başarısı kuralı benimsendiğinde, sistemin karmaşıklık düzeyi arttıkça seçilimin önce popülasyonu ya erişim yolları bulunan bir genel ya da lokal optimumda tutacağı ya da popülasyonu böyle bir optimuma çekeceği sonucunda varıyoruz. Ancak belli bir kritik karmaşıklık değerinde seçilim kuvvetleri, popülasyonu altta yatan sistemler topluluğunun ortalama niteliklerine doğru iten mutasyonel kuvvetlerden daha zayıf kalıyor. Karmaşıklık düzeyi daha da arttıkça popülasyon –yavaş yavaş ya da büyük bir sıçramayla– optimum düzeyinden koparak topluluğun ortalama niteliklerine kayıyor. Daha sonra popülasyon tek bir genel optimumdan belli bir mesafede kararlı hale gelerek nötr bir yaklaşımla bir kabuğa yerleşiyor ve bu kabuk içinde dallanarak tutarlı ergodik gezintiler yapmaya başlıyor.

Bu modelde yalnızca tek bir optimum var. Model ele alınabilecek en basit durumu temsil ediyor. Karmaşık sistemlerin, büyüklüğe ve mutasyon hızına



Şekil 11.11 Genetik bağlantı şemasında mükemmel döngü seçilimi. Şekildeki çizimlerde bir popülasyonda, T döngüsündeki gen sayısı arttıkça ulaşılan ve sürdürülen maksimum uyarlanım gösteriliyor. Ancak sonunda sürece bir ya da birkaç gen daha eklenince döngüde çatallanma eşiği aşılıyor ve mimari yapıda ansızın büyük bir altüst oluş gözlemleniyor. Şekilde Denklem 11.2 değerleri şöyledir: $\alpha = 10$, $b = 0.5$, $\mu = 0.005$. (Kauffman 1985)

bağlı olarak çoğu zaman optimal düzeyin altında olma eğilimi gösterdiklerini ortaya koyuyor. İncelediğimiz durumda bir genel optimumun varlığı, uyum başarısı daha yüksek varyantlar aracılığıyla böyle bir genel optimuma ulaşmaya olanak veren bağlantı değişikliklerinin bir sonucu. Gerçek genom sistemlerinde şu iki nedenle tek bir optimum saha ile karşılaşamayabiliriz:

1. Genom düzenleyici mimari yapılar uzayında birçok lokal optimum bulunacağı neredeyse kesin. İkinci bölümden 5. bölümün sonuna kadar tartışılan *NK* modelindeki bağıntılı engebeli sahaları hatırlayalım. Karmaşık sistemlerde birbiriyle çatışan tasarım kısıtlamalarının çok doruklu engebeli sahalara yol açtığını görmüştük. Böyle sahalarda uyarlanım sürecindeki popülasyonların, çok engebeli olan sahanın küçük alt bölgelerinde yer alan lokal optimumlarda takılıp kalma eğiliminde olduğunu da hatırlayalım.
2. Bağlantılardaki her yeniden düzenlemenin bir mutasyona bağlı olabileceğini varsaydık; oysa bu büyük bir hata olabilir. Genom düzenlemelerinin yoğunlaştığı rastgele "sıcak noktalar" ve hemen hemen hiç değişmeyen bir takım bağlantılar tipik durumu daha iyi temsil ediyor olabilir. Örneğin, transpozon adı verilen genom içinde yer değiştirebilen öğeler bir noktaya aktarıldığında, genellikle tekrar eden kısa diziler ortaya çıkıyor ve bu diziler söz konusu öğe o noktadan ayrıldıktan sonra da varlıklarını sürdürüyorlar. Bu yinelenen öğeler o lokusu daha sonraki transpozisyonlar için sıcak nokta kılıyorlar (Spradling ve Rubin 1981). Bu tür bir rastgele olmama durumu bazı noktalara neredeyse hiç dokunulamadığını, diğer bazılarının ise sık sık değiştiğini düşündürüyor. Bu da, genomdaki altüst oluş tarzının rastgele olmadığı ve kısıtlı olduğu anlamına geliyor. Bu da mutasyonel hareket üretecinin belli bir bağlantı şemasından diğer bütün şemalara erişme olanağı olmadığını gösteren bir bulgu.

Özetlersek, genomik mimari yapı uzayı uzayındaki gerçek uyumluluk sahası çok engebeli ve çok doruklu olabilir. Komşu genomik bağlantı şemalarına doğru bütün mutasyonel geçişler mümkün olsa bile lokal optimumlara takılıp kalma olasılığı hayli yüksek olabilir, kaldı ki problem bağlantı şemaları uzayında mutasyonel hareket üretecinin rastgele olmamasıyla daha da belirgin hale geliyor. Görüldüğü gibi gerçek genom sistemlerinin daha gerçekçi bir değerlendirmesi, hangi mutasyonel adımların nötr ya da uyum başarısı daha yüksek varyantlardan geçtiğini sormak şöyle dursun, bizi şemalar arasındaki geçişlerden hangilerinin geçerli mutasyonel hareket dizileri olduğunu bile sorgulamaya zorlayacak.

İkinci bölümde *NK* modelini incelerken, *K* değeri N değeriyle orantılı olarak arttıkça ikinci bir karmaşıklık katastrofu ortaya çıktığını görmüştük. Uyum ba-

şarısı tepeleri alçalarak sistemler uzayının ortalama özelliklerine yaklaşıyordu. Şimdi ele aldığımız durumda elimizde uyum başarısı değerlerinin genomik mimari yapılar uzayındaki dağılımını tahmin etmemize olanak verecek tutarlı bir yol yok. Bu da daha sonra böyle bir karmaşıklık katastrofunun ortaya çıkacağından emin olmamızı önlüyor. Oysa on üçüncü bölümde hücre farklılaşması modellerinde bu karmaşıklık katastrofunun gerçekten ortaya çıktığını göreceğiz. Bu da seçilimin güçlü olduğu ortamlarda bile, bir toplulukta karmaşıklık arttıkça ortalama özelliklere doğru bir gerilemenin çok genel bir fenomen olduğunu düşündürüyor. Öte yandan, genomik mimari yapıda uyumluluk sahasının oldukça engebeli olma olasılığı hayli yüksek. Dolayısıyla evrimsel uyarlanım sürecinin ağ uzayının alt bölgelerindeki dar alanlarda takılıp kalma olasılığı da yüksek. Buna karşılık, bu olasılık güçlü seçilim etkilerinden sonra bile, sahanın engebeliliği nedeniyle lokal alt bölgelerde takılıp kalan ağların bir bütün olarak ağ mimari yapısı uzayının oldukça tipik özelliklerini yansıtabileceklerini düşündürüyor. Bu böyleyse, güçlü seçilim etkileri söz konusu olsa bile, karmaşık ağlarda bağlantı şemasının mimari yapısı bize evrim sürecinde keşfedilen sistemler sınıfının üyelerinin ortak özelliklerini verecek demektir.

Kısacası, bütün o karmaşık organizmalarıyla gerçek biyolojik dünyada bu organizmaların seçilimin sonucu olma olasılığının ne ölçüde "kesin" olduğunu sorusu hiç de aptalca bir soru değil. Düzenleyici ağların yapısına ilişkin bir takım tahminlerde bulunabilir miyiz? Yetmiş bin geni ve 200 bin düzenleyici bağlantısı olan bir organizmanın gelişigüzel beklenmedik bir bağlantı şeması olabilir mi?

Somut konuşmak için, bir memelinin genomik bağlantı şemasının ne ölçüde kesin olabileceğini inceleyelim. Genom sisteminde yalnızca 10 bin dolaylarında gen olduğunu ve gen başına iki düzenleyici bağlantı düştüğünü varsayalım ve düzenleyici bağlantılarda her kuşak için mutasyon hızının genom başına 10^{-6} olduğunu düşünelim. Tek bir genel optimumu olan klasik bir popülasyonda eklemeli uyum başarısı hesabı, bağlantıların yaklaşık yüzde 25'inin "hatalı" olacağını düşündürüyor. Genomda 100 bin gen varsa ve gen başına iki bağlantı düşüyorsa, beklenen hatalı bağlantı oranı yüzde 80 dolaylarında olacaktır. Her iki durumda da, yalıtılmış alt devreler ya da sıkı bir hiyerarşisi olan bağlantı şemaları gibi tipik olgulara çok aykırı düşen mimari yapıların devamlılıklarını sürdürmelerinin hiç de mümkün olamayacağı açık. Bir toplulukta istatistiksel bağlantısallık özellikleri dikkat çekici ölçüde seyrek olan herhangi bir mimari yapı varlığını sürdüremez. Tersten ele alırsak, daha önce değindiğimiz gibi eğer bir saha çok engebeliyse, seçilim uzayın ufak bir alt bölgesinde donacak ve uyarlanım sürecindeki bir popülasyonu sistemler uzayının gelişigüzel bir noktasından gelişigüzel doğru bir bağlantı şemasına çekemeyecektir. Her iki durumda da, binlerce bağlantısı olan genetik ağların, el altındaki bir topluluğun tipik üyeleri olma ihtimalinin hayli yüksek olduğunu görüyoruz.

Bir Araştırma Programı

Bu bölümde sunulan modeller altüst oluş halindeki bir genom düzenleyici sistemin mutasyon ve seçilim etkileri altında bağlantısallık niteliklerinin aşırı basitleştirilmiş örnekleri. Bu modelleri tanıtırken, bu gibi sistemlerin ayırt edebileceğimiz iyi tanımlanmış, sağlam istatistiksel özellikleri olduğunun farkına varılmasını amaçlıyoruz. Ayrıca, uyarlanım sürecindeki popülasyonların seçilim tarafından ne ölçüde topluluk üyelerinin ortalama niteliklerinden uzaklaştırılabileceğine ve yararlı olacağını varsaydığımız bir takım nadir bağlantı şemalarına yaklaştırılabileceğine ilişkin teoriler de geliştirebiliriz.

Genel teori gerçek genom sistemlerinin tam olarak nasıl altüst olduğunu bulmak ve böylece seçilimin üzerinde çalıştığı genom düzenleyici sistemler topluluğunun yeterli bilgilere dayalı doğru bir görüntüsünü elde etmeye çalışmak gerektiğini ileri sürüyor. Belirttiğimiz gibi, genom sisteminin altüst oluş yollarında yanlılıklara yol açan bir dizi özellik konusunda bilgi sahibiyiz. Örneğin, gerçek kromozomların evriminde, belli bir gende tandem duplikasyon gerçekleştikten sonra kopyaların varlığı, mayoz bölünme sırasında kopyalanmış genlerin eşit olmayan çaprazlama yoluyla daha da yayılmasını kolaylaştırıyor (G. P. Smith 1974; Dover, Brown vd. 1982). Görüldüğü gibi bazı diziler tandem kopyalarını seçilim açısından nötr denebilecek bir mekanizmayla çoğaltıyor. Bu duplikasyon sürecinde fazladan *cis*– ve *trans*–etkili gen kopyaları yaratılarak çoğul genler ailesine dahil ediliyor olabilir. Bunun ardından da, rastgele çoğalmış bu *özgül cis ya da trans lokus kümeleri* translokasyon, inversiyon, transpozisyon gibi olaylarla genoma dağılıyor olabilir. Duplikasyon ardından yayılmış *cis*–etkili bir gen üzerinde etki yapan *trans*–etkili bir geni ele alalım. Bu durumda söz konusu *trans* genin özgül cis lokuslar aracılığıyla erişebileceği çok büyük sayıda ardılı olacaktır. Bu durumda, başlangıçtaki bir *cis* ya da *trans* genin kopya sayısının maceracı ve yanlı bir şekilde artmasıyla, düzenleyici ardıl sayısında büyük yanlılıklar doğması neredeyse kaçınılmaz. Kısacası, bağlantı şeması izotropik olmayabilir. Kaldı ki, yukarıda belirtildiği gibi, yeni bir konumdan sıçrayarak ayrılırken terminal dizileri ufak bir kopya izi bırakan özgül transpozonlarla aktarımlar da gerçekleşiyor. Bu izler aynı konuma bir başka transpozonun yerleşmesine olanak verecek sıcak noktalar oluşturuyorlar. Sıcak noktalar sistem bağlantılarının yenilenmesini sağlayan genom düzenleyici sistemler arasındaki yer değiştirmelerin rastgele olmayabileceğini, güçlü yanlılıkların etkisinde olabileceğini gösteriyor. Genlerin transkripsiyonu yapılmayan, kodlama yapmayan çöp DNA'ya translokasyonu çoğu zaman sessiz gerçekleşebiliyor. Genom üzerinde yer değiştiren böyle gen bitlerinin kendilerinin de yalancı genler (psödogen) gibi sessizleşebileceğini ve bağlantılı düzenleyici ağın evriminde artık herhangi bir rolleri kalmayabileceğini düşünebiliriz.

Seçilimin genom sistemlerini kromozom mutasyonlarının yıkıcı etkilerinden koruyan bilinmeyen bir bilgeliği var. Bu *cis*–etkili lokuslarla onların dü-

zenlenen lokusları arasındaki yakın bağlar kuşkusuz kısmen kromozom mutasyonlarının yol açtığı hasarlara karşı bir korumayı yansıtıyor. Bu koruma planı rekombinasyon ile aralarında yakın bağlar olan ve birlikte uyarlanım geçiren gen kompleksleri inşa edildiğine ilişkin bildiğimiz düşüncenin bir başka biçimi. Özgül bir transpozon (P) kullanılan *Drosophila* deneyleri yapısal genlerin ve onlara komşu düzenleyici *cis* öğelerinin P öğesine klonlanabileceğini, daha sonra da bütün bu birimin transpozisyonla *Drosophila* kromozomundaki pek çok pozisyona entegre edilebileceğini gösteriyor; ancak gelişim sürecinde yapısal gen çoğu zaman dokuya özgü ve zamana özgü uygun yollardan aktifleşiyor (Garabedian, Shepherd ve Wensink 1986). Bu da P öğesinin sınırları dışından kaynaklanan etkilerin çoğu zaman "içeriye ulaşarak" yapısal genin eylemleri üzerinde etkili olamayabileceğini düşündürüyor. Kromozom boyunca *cis*–etkili öğelerin eylem yelpazesini sınırlandırmak, genom sisteminin kromozomlardaki yeniden düzenlemelere duyarlılığını da sınırlandırmak sonucunu doğuracaktır.

Bu sınırlar ne olursa olsun, rastgele olmayan boyutlar ne olursa olsun, nihayetinde genom düzenleyici sistemdeki altüst oluşun ayırt edici özelliklerini belirlemek ve bu sistemin beklenen yapısına ilişkin yeterli bir istatistiksel teori geliştirmek zorundayız. Bunun ancak gelecekte gerçekleştirilebileceğini söylüyorsak, bu yalnızca bu yolda çaba harcamamız gerektiği anlamına geliyor.

Peki, bu arada bir genom sistemindeki genel bağlantı şeması konusunda bilgi biriktirmeye devam edebilir miyiz? Günümüzde gelişim genetiğinin hedefinin bu olduğu açık. Burada altını çizmemiz gereken başlıca noktalardan biri şu: elimizde genel olarak genetik düzenleyici sistemin *lokal özelliklerini* ve bu örgütlenmenin *genel sonuçlarını* açığa çıkarmaya elveren yeterli deneysel prosedürler var. Bir başka ifadeyle, hangi genlerin birbirlerini doğrudan düzenlediklerini ve bunu hangi moleküller aracılığıyla gerçekleştirdiklerini ayrıntılı olarak ortaya koyabiliriz. Bu bilgiler bağlantı şemasının lokal yapısını anlamamızı sağlıyor. On ikinci bölümde vurgulayacağım gibi, farklı hücre tiplerinin transkripsiyon örüntüleri arasındaki benzerlikleri inceleyen çalışmalar ve diğer bazı çalışmalar genom sisteminin geniş bir yelpazedeki genel davranışlarına ilişkin bilgiler sağlıyor. Bu koşullarda bize de lokal mimari yapılar hakkındaki ipuçlarıyla genel davranışa ilişkin ipuçlarını, genom sistemlerinin olası yapısını ve davranışını açıklayan tutarlı bir teoride bir araya getirmenin yollarını bulmak düşüyor. Bu bölümde ve bir sonraki bölümde ele alınan topluluk teorileriyle, işte bu engin probleme bir giriş kapısı sağlamayı amaçlıyoruz.

Genom sistemlerinin genel bağlantı şemasını anlamaya çalışırken karşımıza deneysel bir zorluk çıkıyor; ağdaki bir genin aktivitesi genellikle aşağı doğru, ardılı olan genlere yayılmayabiliyor. Hatırlarsanız, bir gen kendisini etkileyen iki girdi geninden birinin önceki eylemiyle aktive oluyorsa ve belli bir anda bir girdi geni aktifse, ikincinin aktivitesi düzenlenmekte olan lokus üzerinde hiçbir etki yapamaz. Ashby bizi etkinin yayılmayabileceği konusunda uyarıyor. Akış yönündeki olaylar zincirini incelemek amacıyla, on ikinci bölü-

me, genom düzenleyici sistemlerin yapısını gelişigüzel bir hücre genini hücreye dahil ederek test etme ve bu geni kontrol edilebilen bir *cis*–etkili öğeyle bilerek aktive etme konusuna geri döneceğim. Aynı şekilde, tek başına herhangi bir gen silinebilir ve bu kaybın akış yönündeki sonuçları incelenebilir. Bu yolla, genom sisteminde dar bir bölgeyle sınırlı bazı özellikleri bağlantı şemasındaki küçük geri bildirim döngüleri ve ufak yamalar şeklinde resmetmeyi umabiliriz. Bununla birlikte, zincirleme etkilerin önündeki kısıtlanmalar güçlü bir bileşen saptayıp onu binlerce genle bağlantılandırmayı güçleştirebilir. Bu problemi sinyallerin akış yönünde bütün bileşenlere yayıldığı bir durumla karşılaştıralım. Bu durumda bir öğenin aktivasyonu, ardından gelen olaylar zinciri sayesinde bu öğeden sonra gelen bütün ardıllarını ortaya çıkaracaktır. Genetik düzenleyici ağlarda sinyallerin yayılmayabileceğini söylediğimiz zaman, bağlantı şemasının ayrıntılı yapısının giderek lif lif birbirinden ayrılabileceğini söylemiş oluyoruz.

Genom düzenleyici sistemlerin evrim sürecini araştırmak için, bağlantıların hangi hızda değişebildiğini ve bunun kolaylık derecesini anlamamız gerekiyor. Bu verimli bir yol olabilir, çünkü yakından akraba türlerde genom düzenleyici sistemler arasındaki farklılıkları kolayca araştırabiliriz (Dickinson 1980a, 1980b). Bu farklılıklar farklı mikro habitatlardaki seçilim etkisini ya da optimal düzeyin altındaki zayıf genom sistemlerinin rastgele sürüklenmesini yansıtıyor olabilir. Bunları birbirinden ayırmak da zor olabilir, ama düzenleyici etkilerde önemli boyutlarda bir değişkenlik olduğunu ortaya çıkarmak bile çok önemli olacaktır. Bu konuyu on üçüncü bölümde daha ayrıntılı ele almak istiyorum.

ÖZET

Genom muazzam sayılarda genin ve gen ürünlerinin doğrudan ya da dolaylı yoldan birbirlerinin aktivitelerini düzenledikleri bir sistem. Moleküler ve evrimsel biyolojinin bu gibi sistemleri incelerken amacı bunların mimari yapılarını ve dinamik davranışlarını analiz etmekle sınırlı kalmıyor, aynı zamanda gözlemlenen bu mimari yapı ve dinamik davranışların *neden* bu sistemlerde az ya da çok var olabildiği ve mutasyonel etkiler karşısında bunların *nasıl* evrilebileceği de anlaşılmaya çalışılıyor. Bu çerçevede, bu karmaşık sistemlerin beklenen yapısını ve davranışını açıklayacak istatistiksel teoriler inşa etmemiz gerekiyor. Bu bölümde yapı tartışıldı; bir sonraki bölümde de davranış konusu ele alınacak.

Evrim sürecindeki genom düzenleyici sistemlerin olası yapısını ve davranışını anlamak için, biyolojide yeni bir akıl yürütme örüntüsü kullanmak gerektiğini görmemiz gerekiyor: Genom sistemlerinin lokal ya da genel yapı ve davranış özelliklerine ilişkin en işe yarayan güncel hipotezlerimiz topluluk kavramını temel alanlar; bu da topluluk teorileri geliştirmemiz ve bunlar üze-

rine çalışmamız gerektiğine işaret ediyor. Topluluk halen bildiğimiz kısıtlamalara uyan bütün düzenleyici ağları kapsayan bir kümeden başka bir şey değil. Yeterince mantıklı bir ilke bize, başka kuvvetler söz konusu olmadığı sürece, genom sistemlerinin söz konusu topluluğun tipik özelliklerini yansıtacağını söylüyor. Dolayısıyla, dış kuvvetlerin etkisi olmadığı sürece herhangi bir genom sisteminde bu toplulukların tipik yapı ve davranış özelliklerini betimleyen sıfır hipotezi olarak karşımızda belirmesini bekleyebiliriz.

Genom sistemlerinin topluluğun tipik özelliklerinden sapmasına neden olabilecek ilk akla gelen dış kuvvet doğal seçilim. Bu durumda, gözlemlenen özelliklerle öngörülebilen tahmini özellikleri karşılaştırma yoluyla, seçilimin olmadığı koşullarda genom sistemlerinin nasıl görünebileceğini test etmenin yollarını bulmamız, ardından da seçilimin olası etkilerine ilişkin çıkarsamalar yapmaya çalışmamız gerekiyor. Bu analiz yardımıyla, gözlemlediğimiz özelliklerde kendiliğinden örgütlenmenin ve seçilimin birbirleriyle etkileşen rolleri açığa çıkartılabilir.

Biyoloji alanında daha iyi bilinen teorilerden farklı olarak, topluluk teorileri doğaları gereği ayrıntılar üzerinde durmak yerine niteliklerin dağılımına ilişkin tahminler geliştiriyor. Bu hiç de bu teorilerin test edilemeyeceği anlamına gelmiyor; bunlar kendilerine denk düşen gözlemlenen dağılımlarla karşılaştırılarak *test edilebiliyor*. Bununla birlikte, bu türden teoriler geliştirirken sıfır hipotezini oluşturan dağılımlarda temel alınacak uygun bir topluluk elde etmeye özen göstermek, bu amaçla yeterli miktarda veri toplamak gerek. Ayrıca seçilimin her zaman çalıştığını, hem toplulukları ayarladığını hem de bu topluluklardaki organizmaların yerini belirlediğini varsayabiliriz. Göründüğü kadarıyla bu kaçınılmaz; bu da geliştireceğimiz teorilerin aynı incelikte olmasını gerektiriyor.

ON İKİNCİ BÖLÜM

Farklılaşma: Genetik Düzenleyici Ağların Dinamik Davranışları

Bu bölümde ontogenezin temelinde yatan genom düzenleyici sistemlerin entegre davranışı üzerinde kafa yormaya elverecek bir kavram çerçevesi oluşturmaya çalışacağız. Önceki bölümde genlerin doğrudan ya da dolaylı yoldan birbirlerinin aktivitelerini düzenlediğini gösteren kanıtları inceledik. Bu bölümde bu düzenleyici etkileşimlerin ayrıntılarını ele alacağız.

Genelde buradaki asıl mesele, ürünleri birbirini açan ve kapatan binlerce geni kapsayan genetik sistemler üzerinde düşünmenin yolunu bulmak. Bu düzenleyici sistemin entegre dinamik davranışı organizmadaki her bir hücre tipinde farklı genlerin ifade edilişlerinin eşgüdümünü sağlıyor ve ontogenez sürecinin düzenli bir şekilde ilerlemesinin temelini oluşturuyor. Bugünkü bilgilerimiz ışığında düzenleyici sistemin son derece karmaşık olduğunu tahmin ediyoruz ve birinci bölümde ileri sürüldüğü gibi, bunun basit bir hiyerarşik komuta yapısı olmak yerine zengin bir geri bildirim döngüleri ağı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, kromozom mutasyonları ve nokta mutasyonlar düzenleyici sistemin "bağlantı şemasını" ve "mantığını" sürekli altüst ediyor. Bu da bizi şu soruyu sormaya zorluyor: Böyle bir genom sistemi ontogenezi kontrol etmesine yetecek düzenli davranışları göstermeyi nasıl başarıyor? Bu bölümde bu soruya tartışmalı bir yanıt önereceğim: Ontogenez için gerekli olan düzenin büyük bir bölümünün muazzam genişlikte bir sınıf olan karmaşık genetik düzenleyici sistemlerde kendiliğinden var olduğunu ileri süreceğim. Bu süreçte seçilime düşündüğümüzden daha az iş düşüyor olabilir.

Önerdiğim görüşün tartışmalı olmasının nedenlerinden biri, ontogenezi bir "genetik program" tarafından kontrol edilen bir süreç olarak düşünmeye alışık olmamız. Bir "programın" kendiliğinden örgütlenen nitelikleri olabileceğini düşünmek bile insana son derece budalaca geliyor, ama bu şaşkınlık duygusunun temelinde kafamızda genetik programı bildiğimiz bilgisayarlarda çalışan programlara benzetmemiz yatıyor. Bildiğimiz bilgisayarların sıralı hesap işlemleri yapan von Neumann mimari yapıları var. Bu hesap işleminde, merkezi bir işlem birimi her seferinde tek bir işlem gerçekleştiriyor; örneğin, bir çarpma işlemi

yapıyor ya da iki değeri karşılaştırarak hangisinin daha büyük olduğunu belirliyor. Bir program nihai sonuca adım adım ulaşan ve Turing'in özyinelemeli hesaplanabilir fonksiyonlar kavramını kullanan etkili bir algoritma. Programlama konusuna aşina olan herkes, program komutlarının dizilimindeki ufak değişikliklerin, genellikle sonuçta katastrofik değişiklikler doğuracağını gayet iyi bilir. Bunun sonucunda da "Rastgele bir bilgisayar programı ne yapabilir?" sorusu insanlara neredeyse anlamsız bir soru gibi geliyor.

Dolayısıyla öncelikle farkında olmamız gereken başlıca noktalardan biri, hangi anlamda bir gelişim programına benzerse benzesin, genom düzenleyici sistemin bir dizisel işlem algoritması gibi çalışmadığı neredeyse kesin. Genom sisteminde her gen, ürünleriyle kendi aktivitelerini düzenleyen genlerin çeşitli ürünlerine yanıt veriyor. Ağdaki farklı bütün genler kendilerini düzenleyen genlerin ürünlerine aynı anda yanıt verebiliyorlar. Bir başka deyişle, genler paralel çalışıyorlar. İlle de bu ağı bir bilgisayar programına benzeteceksek, genom ağı *paralel–işlemli bir ağdır* (Rummelhart ve McClelland 1986). Bu tür ağlarda her bir ağın aktivite örüntüsünün zaman içindeki seyrini göz önünde bulundurmak yanında, her an bütün genlerin eşzamanlı aktivite örüntüsünü de incelemek zorundasınız. Paralel–işlemli genom düzenleyici sistemin entegre davranışları işte böyle bir süreçte gerçekleşiyor. Ve birazdan göreceğimiz gibi, böyle paralel–işlemli ağlarda kendiliğinden örgütlenmiş davranışlar görmeyi beklemenin ve bunları analiz etmeye çalışmanın çok anlamlı olduğu açık. Ancak buna girişmeden önce, bu ağların önemli bazı yapısal özelliklerini anlamamız gerekiyor.

Bu maceranın özünde önce sistemin iki özelliğini ayırt etmek yatıyor: herhangi bir geni doğrudan düzenleyen gen ya da gen ürünü sayısı ve genin bu düzenleyici girdilere yanıt verme yolları. Bunu yaptığımızda, her bir geni doğrudan düzenleyen gen sayısının çok az olabileceğini göreceğiz. Başka türlü ifade edersek, düzenleyici ağdaki bağlantılar çok seyrek. Ayrıca, bilinen genlerin hemen hepsinin özel bir kurallar sınıfı uyarınca düzenlendiği ve bu kurallar sınıfının da kendisini etkileyen gen aktivitelerinin fonksiyonu olduğu görülecek. "Kanalize edici" olarak nitelendirdiğim bu kurallar sınıfını beşinci bölümde ele almıştık.

İkinci adımda da bu iki lokal özelliğin, bu lokal özelliklere sahip olmak zorunda kalan genom düzenleyici sistemlerin entegre davranış ve yapıları açısından başlı başına bir önemi olup olmadığını sorgulamamız gerekiyor. Bu iki lokal niteliği paylaşmak zorunda olabilecek muazzam sayıda genom düzenleyici sistemi kapsayan koskoca bir topluluk var. Dolayısıyla, bu macera doğal olarak bizi böyle bir topluluk üyelerinin ortalama niteliklerini incelemeye ve bu tipik niteliklerin lokal özelliklere bağlı olup olmadığını araştırmaya yönlendiriyor.

Göreceğimiz gibi, bugün bu muazzam genom düzenleyici sistemler topluluğunun bu iki niteliğe sahip olan üyelerinin hemen hepsinde ontogenezin düzenli niteliklerini göstermek mümkün. Bu beklenmedik ama çok güçlü kendiliğinden düzen, doğal olarak bizi saptadığımız bu lokal özelliklerin evrim sürecinin dayanağını oluşturan düzen ilkelerini barındırıyor olabileceğini düşünmeye zorluyor.

Beşinci bölümde değişkenleri birbirini etkileyen bir sistemin entegre davranışında, bir kalıcı hal ya da limit döngü şeklinde bir dinamik çekici kavramından söz etmiştim. Bu çekiciler sistem değişkenlerinin yinelenen bir hal örüntüsünden oluşuyor ve genellikle sistemin hal uzayında küçük hacimli bir yer kapsıyor. Bu bölümde *belli bir hücre tipini*, hepsi birbirlerini açıp kapayan binlerce gen ve gen ürününden oluşan bir bağlantılı sistemin entegre dinamik davranışında yinelenen bir gen aktivitesi örüntüsü, *yani bir çekici* olarak yorumlayacağım. Bu tartışmalı ama test edilebilir bir tanımlama. Ayrıca, birbirlerini karmaşık yollardan açıp kapayan genetik düzenleyici sistemler ve genetik devreler tablomuzda, bunun bir hücre tipi için en doğal ve en duyarlı imge olduğuna inanıyorum. Örneğin, yinelenen mitoz bölünmeler geçirerek kendisini aynı kök hücre popülasyonu olarak devam ettirebildiği, ama aynı zamanda bazı yavru hücrelerin ayrılıp farklı gelişim süreçlerinde değişebildiği bir kök hücre popülasyonunu ele alalım. İnsan adeta bu kök hücreleri kendisini yineleyen bir tür kararlı gen ifadesi örüntüsü, yani bir çekici olarak ele almaya zorlanıyor. Hücre kültürlerinde yüzlerce kuşak boyunca kararlı bir fenotipi sürdürebilen hücreler de buna benzer bir başka örneği oluşturuyor. Bu biraz daha tartışma götürebilir, ama farklılaşma süreçlerindeki hücre tiplerini de çekiciler olarak nitelendirmek mantıklı ve test edilebilecek bir yaklaşım olabilir. Özgül bir yorum olarak belli bir hücre tipini bir çekici olarak ele alma temelinde, her bir genin yalnızca diğer birkaç gen tarafından düzenlendiği ve bilinen gerçek genetik devrelerde var olan kanalize edici kuralları kullanmaya zorlandığı çok geniş genetik ağları ele alan matematiksel modellerin, bize gerçek hücre tiplerinin bilinen özelliklerinin çoğuna uygun model hücre tipleri sağladığını göstereceğim.

Ağ topluluğu teorisi ontogenezde hücre farklılaşmasının bazı temel özelliklerini tahmin etmemize olanak veriyor:

- Bir hücre tipinde tekrarlanması beklenen gen ifadesi örüntüsü sayısı
- Hücre döngüsü sürelerinin dağılımı
- Bir organizmadaki hücre tipi sayısı
- Bir organizmadaki farklı hücre tiplerinde gen ifadesi örüntüleri arasındaki benzerlikler ve farklılıklar
- Organizmanın bütün hücre tiplerinde aktif olan geniş bir gen öbeğinin varlığı
- Bir hormon sinyali ya da tek bir gen mutasyonu sonucunda başlayan olaylar zincirinin akış yönünde dağılımı
- Hücre tiplerinin yapısal homeostatik kararlılığı
- Her bir hücre tipinin doğrudan yalnızca az sayıda başka hücre tipine farklılaşabilmesi
- Ontogenezin zigottan erişkindeki bütün nihai hücre tiplerine dönüştüğü dallanan farklılaşma yolları etrafında örgütlenme zorunluluğu

Kambriyen öncesi dönemden beri bütün çok hücreli organizmalarda var olduğu düşünülen dallanan farklılaşma yolları evrensel özelliklerinden yalnızca biri ve bunu seçilimle açıklama olasılığı hayli zor. Bu yollar daha çok karmaşık genom düzenleyici sistemlerin, seçilimin kaçınamayacağı kadar güçlü kendiliğinden düzenlenen özelliklerini yansıtıyor olabilir. Hiç değilse, ele alacağımız modellerde kendiliğinden gerçekleştiğini gözlemleyeceğimiz düzenin gücü, dikkatimizi bu kitabın ana temasına çekiyor: Organizmalardaki düzen büyük ölçüde karmaşık sistemlerdeki kendiliğinden düzeni yansıtıyor olabilir.

Bu bölüm altı kısımdan oluşuyor. Önce genetik devreler inceleniyor ve yukarıda bağlantıların seyrekliği ve kanalize edici fonksiyonların kullanılması şeklinde ifade ettiğimiz iki lokal nitelik tanımlanmaya çalışılıyor. İkinci olarak hücre farklılaşmasında, düzenleyici olaylar zincirinin varlığı, farklı hücre tiplerinde gen ifadesi örüntülerinin benzerliği ve organizmadaki hücre tipi sayısı gibi "geniş çaplı" konular ele alınıyor. Üçüncü kısımda genetik düzenleyici sistemlerin beklenen yapı ve davranış dinamiklerini açıklayan topluluk teorilerinin gerekliliği üzerinde duruluyor. Bu kısımda, karmaşık genetik düzenleyici sistemleri incelerken beşinci bölümde de kullandığım anahtarlamalı Boole ağı modellerine yeniden başvuracağım. Amacım böylesine geniş karmaşık ağlarda düzenli davranışlar için gerekli koşulları saptamak. Bunu başarmak için de, dördüncü kısımda hem inandırıcı görünmeyen hem de inandırıcı görünen genetik düzenleyici sistem modellerini ele alacağım. Böylece, Boole ağları idealleştirmesi ve kavram çerçevesi içinde gerçekleşmesi mümkün olan bütün genetik düzenleyici sistem modelleri yelpazesini inceleyebileceğiz. Bu analiz gözlemlenen iki lokal nitelikle inşa olmuş biyolojik açıdan inandırıcı ağların belirgin bir kendiliğinden düzene göre davrandığını ortaya koyacak. Beşinci bölümde, biyolojik açıdan inandırıcı genetik ağlar sınıfının istatistiksel olarak beklenen davranışlarının farklılaşma ve ontogenezin bilinen özellikleriyle uyumlu olup olmadığı sorusu üzerinde duracağım. Ve sorunun yanıtının evet olduğunu iddia edeceğim. Bu teori hiç değilse ontogenezin yukarıda değindiğimiz olası özellikleriyle uyumlu gibi görünüyor. Bu bölümün altıncı ve son kısmında da *Drosophila*'da, diğer böceklerde, eklembacaklılarda, hatta insanlarda görülen ünlü metaplazileri –homeosis ve transdeterminasyon – tartışacağım. Ağ teorimizden bekleneceği gibi, ontogenezde kombinatoryal özelliklere ve bir epigenetik koda işaret eden bol miktarda kanıt var.

BASİT GENETİK DEVRELER VE BOOLE İDEALLEŞTİRMESİ

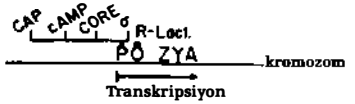
Bu kısımda, virüs, bakteri ve çok hücreli ökaryotlardaki bilinen basit genetik devreleri inceleyeceğiz. İki temel genelleştirmeyi ortaya çıkaracağız. Birincisi, genlerin çoğu doğrudan çok az sayıda başka moleküler değişken tarafından düzenleniyor. İkincisi, düzenlenen genler ağırlıklı olarak mümkün olan Boole fonksiyonlarının özel ve kritik bir alt grubunu oluşturan kanalize edici fonk-

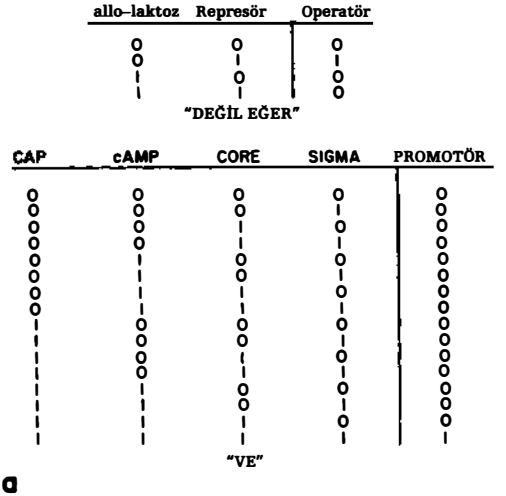
siyonlar tarafından düzenleniyor gibi görünüyor. Kendiliğinden örgütlenme ve genetik düzenleyici ağların evrimi üzerine düşünürken Boole ağları merkezi önem taşıdığı için, beşinci bölümde sunulan materyalin bir bölümünü burada hatırlatmak istiyorum.

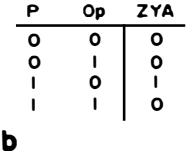
Bu bölüm boyunca Sugita (1963) tarafından önerilen bir idealleştirmeyi kullanarak, genin ya aktif ya inaktif olduğunu ve ürününün ya var ya da yok olduğunu varsayacağım. Bu açık–kapalı hal idealleştirmesi temelinde, bir geni kontrol eden moleküler sinyallerin etkileri mantıksal bir anahtarlama fonksiyonu ya da Boole fonksiyonu ile betimleniyor; bu da düzenlenen genin aktivite halinin düzenleyici değişkenlerin varlığı ya da yokluğunun fonksiyonu olması sonucunu doğuruyor. Bu "ikili" idealleştirme son derece yararlı, çünkü birazdan böyle 10 bin ya da 100 bin geni kapsayan genetik düzenleyici sistem modellerini ele almaya başlayacağız ve idealleştirme bize matematiksel sonuçlar elde etme fırsatı verecek. Fizikçilerin gaz moleküllerini sert elastik küreler şeklinde idealleştirmeleri gibi, ikili idealleştirmeyle incelediğimiz varlığın, yani genin ve o genin aktivitelerinin temel davranışını belirlemek istiyoruz. Bununla birlikte, bu idealleştirmenin yanlış olduğunu unutmamalıyız. Bakterilerdeki "inaktif" genler, hücre başına ortalama 1'den az ama 0'dan çok moleküler ürün düşecek şekilde düşük düzeyde bir transkripsiyon aktivitesini sürdürüyorlar. Kaldı ki, aktif bir gen farklı düzeylerde aktivite gösterebiliyor. Görüldüğü gibi, ikili tablo önemli özellikleri görmemizi sağlarken, yararı sınırlı: yalnızca bize düzenleyici devrenin mantıksal dinamik özelliklerini vermesini ve devrenin zaman içinde nasıl davrandığını göstermesini amaçlıyoruz. (Birazdan idealleştirmenin kullanım alanlarını ve sınırlılıklarını tartışacağım.)

Şekil 12.1*a*'da bir kez daha, artık yakından tanıdığımız laktoz operonu görülüyor. Daha önce anlatıldığı gibi, bu operatör represör molekülüne bağlanıyor, ama laktozun metabolik ürünü olan allolaktoz bu tetramerik represör üzerindeki ikinci bir noktaya bağlanınca represörün şekli değişiyor ve operatör noktayla bağı kopuyor (Muller–Hill, Rickenberg ve Wallenfels 1964; Burstein, Cohn vd. 1965; Bretscher 1968; Zubay ve Chambers 1971). Operatörün bağlı halini 1 ile, serbest halini de 0 ile temsil ettiğimde, buna denk düşen Boole fonksiyonu "Değil Eğer" (Not If) fonksiyonu oluyor. Komşu promotör P CAP, CAMP, core enzim (merkez enzim) ve sigma faktörü tarafından düzenleniyor. Aktif bir transkripsiyon kompleksinin oluşması için dördünün de var olması gerekiyor (Zubay ve Chambers 1971). Bu da dört girdi değişkeni için "Ve" Boole fonksiyonuyla karşılanıyor. Yapısal genlerin kendilerine –Z, Y ve A– gelince, bunlar operatör tarafından düzenleniyorlar; promotöre ise "Değil Eğer" fonksiyonu denk düşüyor (Şekil 12.1*b*).

Laktoz operonu ilginç bir "farklılaşma" çeşidiyle iki farklı kararlı halde var olabiliyor ve bu farklılaşma bu basit ikili tabloda bile kolayca fark edilebiliyor. *E. coli* laktoz düzeyi yüksek bir ortama yerleştirildiğinde, laktoz hücreye giriyor, allolaktoza dönüşüyor ve represöre bağlanıp onu serbestleştirerek komşu







Şekil **12.1** *(a) Birinci panel: Şekilde E. coli'deki laktoz operonu. Z, Y ve A yapısal genler; O operatör, P promotör nokta ve R ise kendisi laktoz ya da allolaktoz tarafından bağlanmadığı sürece operatöre bağlanan ve transkripsiyonu durduran trans-etkili represör protein. Promotör trans-etkili dört faktör tarafından düzenleniyor: siklik AMP, core enzim, core enzimle birleşerek transkripsiyon için gerekli holoenzim RNA polimerazı oluşturan sigma faktörü ve CAMP'ı bağlayan bir faktör olan CAP. Transkripsiyonun başlaması için ortamda bu dört faktörün hepsinin bulunması gerekiyor. İkinci panel: Operatörün represör ve allolaktoz tarafından düzenlenişini ifade eden Boole fonksiyonu. Operatör nokta için, 0 = serbest, 1 = bağlı. Represör ve laktoz için, 0 = yok, 1 = var. Boole fonksiyonu "Değil Eğer" (Not If), düzenleyici girdiler için mümkün olan dört durumda her birinde, bir sonraki anda operatör aktivitesini ifade ediyor. Üçüncü panel: Kendisini düzenleyen dört trans-etkili değişkenin durumuna bağlı olarak, promotör aktivite için Boole fonksiyonu. Burada Boole fonksiyonu "Ve." Promotörün aktifleşmesi için dört değişkenin de var olması gerekiyor. (b) Laktoz operonunda yapısal genlerin transkripsiyonu için Boole fonksiyonu. Transkripsiyon promotörün bağlı ve aktif olmasını (1) ve operatörün serbest (0) olmasını gerektiriyor. Bunun Boole fonksiyonu da "Değil Eğer".*

yapısal genler olan Z, Y ve A genlerinin transkripsiyonunu mümkün kılıyor. Z geni laktozu metabolize eden enzim olan beta–galaktosidaza denk düşüyor. A geninin işlevi bilinmiyor. Buna karşılık Y geni laktoz için özgül bir permeaz olan bir proteini kodluyor. Bu enzimin bulunduğu ortamlarda laktoz hücreye çok daha kolay giriyor. Dolayısıyla, operonun üzerindeki baskılanma kalktıysa ve ortamda Y varsa, dışardan laktoz arzı bir ara düzeye inebiliyor ve permeaz sayesinde laktozun hücreye girişi operonu baskılanmamış halde tutmaya yetecek hızda devam edebiliyor.

Bu basit örnek çok önemli üç noktayı ortaya koyuyor:

1. Dış laktozu bir kontrol parametresi olarak düşünelim. Deneye dış ortamda çok düşük laktoz konsantrasyonuyla başlayıp, sonra yavaş yavaş yüksek konsantrasyona ulaşıp, ardında da yavaşça yeniden düşük konsantrasyona geri dönersek, *E. coli*'nin histerezis şeklinde yanıt verdiğini görürüz. Somutlarsak, dış laktoz aynı ara düzeydeyken hücre, laktoz operonun aktif olduğu ya da inaktif olduğu iki farklı halden birinde var olabiliyor. Hücrenin bu hallerden hangisinde olacağını belirleyen de dış tedirgenmenin yakın geçmişteki seyri.
2. Bu basit sistem dış laktoz konsantrasyonunun uygun bir sabit ara değerde olduğu koşullarda, operonun aktif ya da inaktif olduğu iki farklı kalıcı halde de var olabiliyor. Böylece bu minik sistem daha şimdiden bize, adeta iki hücre tipini ya da daha ihtiyatlı bir ifadeyle gen ifadesinin iki kararlı ve farklı halini kapsayan bir geri bildirim devresi veriyor.
3. Dikkat ederseniz, eğer eksojen laktoz bir ara konsantrasyonla yüksek konsantrasyon arasında gidip gelmeyle sınırlandırılmış olsa (böyle bir sınırlandırma yok), o zaman konsantrasyon yükseltilerek operon aktif hale geçirilebilirdi. Ardından konsantrasyon ara düzeye indirilirse operon aktif olmaya devam ederdi. Görüldüğü gibi, iki farklı kalıcı hali olan ve sistemin bu hallerden birine adeta geri dönüşsüz geçirilebileceği bir genetik devre oluşturmak gayet kolay.

Bu nokta geri dönüşsüz bir farklılaşma tablosunu oluşturmaya başlıyoruz: genomun kimliğine rağmen, histerezis nedeniyle belli bir adımı tetikleyen kimyasal sinyallerle geri döndürülemeyen kararlı bir gen aktivitesi örüntüsüne ulaşmak.

K Değişkenlerinin Boole Fonksiyon sayısı $(2^2)^K$

Boole fonksiyonları üzerinde ciddiyetle duracağız, bu nedenle bu fonksiyonların ayırt edici özelliklerini açıklamamız gerekiyor. Operatör iki moleküler değişkenle kontrol ediliyor: Represör (R) ve allolaktoz. Düzenleyici değişkenlerin ikisi de var ya da yok olabileceği için, varlıklarının ya da yokluklarının $2^2 = 4$

kombinasyonu mümkün. Boole fonksiyonunun bu iki girdinin her bir hali için, düzenlenen gendeki aktivite halini belirlemesi gerekiyor. Dolayısıyla, iki girdi değişkeni olan her Boole fonksiyonunun 0 ya da 1 olarak dört yanıt değeri seçmesi gerekiyor. Bu durumda, iki girdi değişkeninin gerçekleşmesi mümkün olan toplam Boole fonksiyonu sayısı $(2^2)^2 = 16$ olacaktır (Tablo 12.1). Daha genel bir ifadeyle, eğer bir gen K sayıda değişkenle düzenleniyorsa, bu değişkenlerin mümkün olan varlık ya da yokluk kombinasyonlarının sayısı 2^k, bu hallerin her birinin yanıtı ise 0 ya da 1 olacaktır. Bu durumda K sayıda değişkenin gerçekleşmesi mümkün olan Boole fonksiyonu sayısı da $(2^2)^k$ olacaktır.

TABLO 12.1 *K = 2 Girdinin 16 Boole Fonksiyonu*

1	2	3
0	0	0
0	1	0
1	0	0
1	1	0

1	2	3
0	0	0
0	1	0
1	0	0
1	1	1

1	2	3
0	0	0
0	1	0
1	0	1
1	1	0

1	2	3
0	0	0
0	1	1
1	0	0
1	1	0

1	2	3
0	0	1
0	1	0
1	0	0
1	1	0

1	2	3
0	0	0
0	1	0
1	0	1
1	1	1

1	2	3
0	0	0
0	1	1
1	0	0
1	1	1

1	2	3
0	0	1
0	1	0
1	0	0
1	1	1

1	2	3
0	0	1
0	1	0
1	0	1
1	1	0

1	2	3
0	0	1
0	1	1
1	0	0
1	1	0

1	2	3
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	0

1	2	3
0	0	1
0	1	1
1	0	0
1	1	1

1	2	3
0	0	1
0	1	1
1	0	1
1	1	0

1	2	3
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	1

1	2	3
0	0	1
0	1	1
1	0	1
1	1	1

Not: Her fonksiyonda girdi 1 ve 2'nin mümkün olan dört aktivite kombinasyonunun her biri 3'üncü değişkenin bir sonraki anda yapacağı aktiviteyi belirliyor.

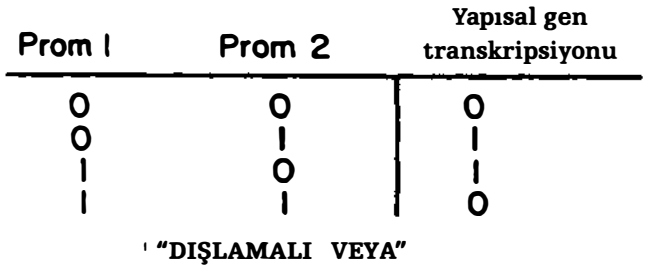
K arttıkça gerçekleşmesi mümkün olan Boole fonksiyonu sayısının patlama tarzında hızla artması önemli. Monod'nun (1971) vurguladığı gibi, enzimin normal katalitik noktası dışında, ayrıca bazı düzenleyici noktaları olan allosterik enzimlerin varlığı, kimyasal ilkeler ışığında, son derece gelişigüzel sibernetik ya da mantıksal kontrol sistemlerinin inşa olabileceğini düşündürüyor. Bu durumda beş düzenleyici değişkene sahip olan, dolayısıyla da mümkün olan 2^{32} = 5.9×10^8 Boole fonksiyonundan her birini gerçekleştirebilecek durumda genler ya da enzimler tasarlamamızın önünde, hiç değilse şimdilik herhangi bir engel yok. Öyleyse şu ana soruyu sormakta yarar var: Genetik düzenleyici sistemlerde kullanılıyor olabileceğini düşündüğümüz Boole fonksiyonlarını kısıtlayan herhangi bir engel saptayabilir miyiz? Anlaşıldığı kadarıyla bu sorunun yanıtı "evet" ve bu hayli önemli.

Kanalize Edici Boole Fonksiyonları

Diğerlerine geçmeden önce Şekil 12.1'deki laktoz operonunu bir kere daha inceleyelim. "Değil Eğer" Boole fonksiyonuyla düzenlenen operatörün şu iki niteliği var. Ortamda allolaktoz varsa, represörün var olup olmadığından bağımsız olarak operatör serbest kalıyor. Represör yoksa, allolaktozun var olup olmadığından bağımsız olarak operatör serbest kalıyor. Yani, operatörün bir halini güvence altına almak için iki düzenleyici girdiden birinin belli bir değerde olması yeterli. Dikkat ederseniz, iki düzenleyici girdiden birinin ters değerde olması tek başına operatörün halini güvence altına alamıyor. Allolaktoz yoksa, represörün var olup olmamasına göre operatör serbest de olabiliyor bağlı da. Represör varsa, allolaktozun var olup olmamasına göre operatör serbest de olabiliyor bağlı da. Beşinci bölümdeki gibi, burada da düzenleyici değişkenlerinden hiç değilse birinin düzenlenen lokusun belli bir halini tek başına güvence altına alabildiği Boole fonksiyonlarını *kanalize edici fonksiyon* olarak tanımlıyorum. ("kanalize edici" terimi [Kauffman 1971a, 1974] epigenetik "sahaların" hepsi açısından böyle düşünceler geliştirmekten hoşlanan incelikli biyolog C. H. Waddington'ı [1957] anmak amacıyla seçildi)

Şimdi de "Değil Eğer" Boole fonksiyonuna bakalım. Operatörün (serbest) değeri ortamda allolaktoz varsa tek başına onun tarafından, ortamda allolaktoz yoksa da tek başına represör tarafından güvence altına alındığına göre bu fonksiyonun iki kanalize edici girdisi var. Ayrıca, operatörün kanalize edilen ya da güvence altına alınan hali, her iki kanalize edici girdi açısından birbirinin aynı (serbest hal). Bir başka deyişle, her iki kanalize edici girdinin kanalize ettikleri hal *zorunlu olarak birbirinin aynı.*

Bütün Boole fonksiyonları kanalize edici fonksiyon değiller. İki promotör tarafından düzenlenen hipotetik bir geni ele alalım. Genin transkripsiyonu iki promotörden yalnızca biri bağlıysa gerçekleşsin, ama ikisi de bağlı değilse ya da ikisi de bağlıysa gerçekleşmesin (Şekil 12.2). Bu bize "Dışlamalı Ya da" Boole



Şekil 12.2 İki promotör tarafından düzenlenen ve transkripsiyonu bu promotörlerden yalnızca birinin bağlı olması durumunda gerçekleşebilen, promotörlerin ikisi de bağlı değilse ya da ikisi birden bağlıysa transkripsiyonu yapılamayan hipotetik bir gen. Bu durum "Dışlamalı Ya da" Boole fonksiyonuna denk düşüyor ve kanalize edici değil. Girdi 1 ya da girdi 2'nin hiçbir hali düzenlenen genin aktivitesini tek başına belirleyemiyor.

fonksiyonunu veriyor. Dikkat ederseniz, ister serbest olsun ister bağlı birinci promotörün hallerinden biri tek başına genin transkripsiyonunu güvence altına alamıyor. Aynı şekilde, ikinci promotörün hallerinden biri tek başına genin transkripsiyonunu güvence altına alamıyor promotör. Gen transkripsiyonu işleminin gerçekleşmesi ya da gerçekleşmemesi için, her durumda her iki promotörün de serbest halde mi bağlı halde mi olduğunun bilinmesi gerekiyor. Görüldüğü gibi, kanalize edici olmayan "Dışlamalı Ya da" fonksiyonunda herhangi bir girdi geninin tek bir hali tarafından güvence altına alınabilen bir gen hali bulunmuyor.

K Arttıkça Kanalize Edici Boole Fonksiyonu Oranı Azalıyor

Birazdan Boole idealleştirmesinde bilinen düzenlenen genlerin hemen hepsinin kanalize edici fonksiyonlarla yönetildiğini göreceğiz. Böylece, bunun şansa bağlı bir durum mu olduğu sorusu belirleyici önem kazanacak. Bu sorunun yanıtının "hayır" olduğu neredeyse kesin, çünkü K girdi değişkenlerine ait $(2^2)^K$ Boole fonksiyonu arasında kanalize edici nitelikte olanların oranı, $K = 2$ olduğunda maksimum düzeye çıkıyor ve K değeri arttıkça hızla azalıyor.

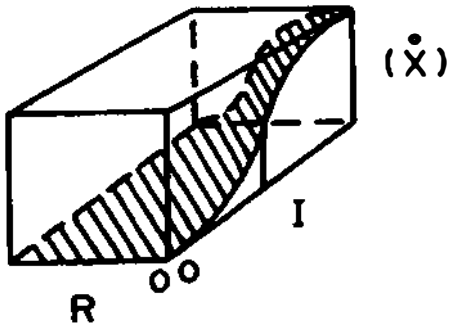
K değeri arttıkça, $(2^2)^K$ fonksiyondan kanalize edici olabilenlerin sayısını kısıtlayan üst sınır $(4K)(2^2)^{K-1}$ formülüyle hesaplanıyor (Gelfand ve Walker 1984). Bu sayı $(2^2)^K$ sayısına bölündüğünde kanalize edici olan K değişkenlerine ait Boole fonksiyonu oranı elde ediliyor. Bu oran $K = 2$ olduğunda maksimum düzeye çıkıyor ve dört girdinin söz konusu olduğu duruma ait $(2^2)^4$ Boole fonksiyonunda yüzde beşin altına iniyor. Bu bölümün sonraki kısımlarında düzenlenen genlerin girdi sayısı ikiden çok olduğunda bile, genlerin tipik olarak kanalize

edici fonksiyonlarla düzenlendiğini göreceğiz. Bu durum ya seçilimi yansıtıyor ya da diğer bazı nedenlere bağlı.

Sürekli Kontrol Kurallarının Mantıksal İskeleti Olarak Boole Fonksiyonları

Boole fonksiyonları geni düzenleyen moleküler değişkenlerin konsantrasyonlarına göre, o geni aktif ya da inaktif olarak idealize ediyor. Daha doğru bir tanımlamada da gen çıktısı gen girdisine verilen dereceli bir yanıt olabilir diyebiliriz. Bununla birlikte, beşinci bölümde gördüğümüz gibi, ikili idealleştirmede elde edilen sonuçları, girdi aktiviteleri sürekli bir yayılım aralığı içinde sigmoid eğriyle değişirken gen aktivitelerinin çok düzgün bir değişim gösterdiği homolog gen sistemlerine genişletmek de geçerli bir yaklaşım olabilir (Walter, Parker ve Ycas 1967; Glass ve Kauffman 1972, 1973; Glass 1975, 1977b, 1985; Glass ve Pasternack 1978a, 1978b; Thomas 1979, 1984; Hopfield ve Tank 1986a, 1986b; Kaufman 1988). İkili idealleştirme bu sigmoid yanıt fonksiyonlarında sınır durumu oluşturuyor. Hatırlarsanız, bu fonksiyonlar tetramerik hemoglobin ya da multimerik hücre reseptörleri gibi diğer bazı hücre bileşenlerindeki pozitif işbirliği yanıtları için ayırt edici niteliklerdi.

Şekil 12.3'de Şekil 12.1'deki "Değil Eğer" Boole fonksiyonunun sürekli fonksiyonu gösteriliyor ve düzenlenen genin (0 ile 1 arasında ifade edilen) aktivitesinin, girdi aktivitesi düzeyine göre dikey yönde işlendiğini görüyoruz; aktiviteleri minimum 0 ve maksimum 1 olarak ifade edilen girdiler bir indükleyici (I) ve bir represörden (R) oluşuyor. Fonksiyon bu birim küpte bir yüzeyle temsil ediliyor. Yüzeyin yüksekliği iki girdi aktivitesinin de 0 olduğu yerde 0; birim yükseklik giderek 1'e çıkıyor ve bu noktada indükleyicinin (I) aktivitesi maksimum, R'nin aktivitesi ise minimum düzeyde. Şekilde köşelere yaklaştıkça düzleşen, birim küpün ortalarında ise hızla dikleşen bir sigmoid yüzey çizdim. Dört köşedeki girdi aktivitesi değerleri açıkça Boole idealleştirmesine denk düşüyor. Birim küpün içi, iskeletini köşelerin oluşturduğu fonksiyonun bütününü oluşturuyor. Sigmoid yüzey ise tipik işbirliği kinetiğini yansıtıyor. İşbirliğine yatkınlığın yükseklik limitinde sigmoidin dikleşen bölümü dikey bir yamaca ya da açıkça bir eşiğe tırmanıyor. Girdi aktiviteleri ne zaman bu eşiği yukarı ya da aşağı doğru aşarsa, düzenlenen gen açık ya da kapalı duruma geçiyor. Beşinci bölümde birbirlerinin konsantrasyonlarının sigmoid yanıt fonksiyonları tarafından yönetilen iki değişken arasında bağlantı kuran küçük bir özgül ağı incelemiştik. Hatırlarsanız o sistemde, homolog Boole sisteminin "dış" kalıcı hallerine denk düşen iki kararlı kalıcı hali vardı, ama Boole küpünün içinde bir de kararsız bir kalıcı hal bulunuyordu. Bu kararsız kalıcı hal, kararlı kalıcı hallere doğru akan iki çekim havzasını birbirinden ayıran hat üzerinde yer alıyordu .



Şekil **12.3** *Bir genin indükleyici I ve represör R'ye verdiği bu sürekli sigmoid yanıt, "Değil Eğer" Boole fonksiyonunun analoğu. Birim küpte I ve R'nin minimum ya da maksimum değerlere ulaştığı aktivite köşe değerleri, I ve R'nin açık ya da kapalı hallerindeki Boole değerlerine denk düşüyor. Dikkat ederseniz, düzenlenen genin aktivitesinin azalmasını güvence altına alınabilmesi için ya R değerinin tek başına artması ya da I değerinin tek başına azalması gerekiyor. Bu da Boole fonksiyonlarında kanalize edici işlevin sürekli analoğunu oluşturuyor.*

Genelde ayrık Boole ağları ile sigmoid fonksiyonlarıyla yönetilen homolog sürekli diferansiyel denklem sistemlerin dinamik davranışları arasındaki ilişki meselesini kapsamlı bir biçimde araştırmak gerekiyor. Geleneksel matematiksel işlemler doğrusal olmayan dinamik sistemlerin kalıcı hallerinin lokal kararlılığını incelememize imkan veriyor, ama doğrusal olmayan karmaşık dinamik sistemlerin genel davranışlarını anlama çabalarında bunlarla sonuç almak kolay değil. Buna karşılık, şimdilerde bazı durumlarda Boole idealleştirmesinin, bileşenleri bir sigmoid yanıt fonksiyonuyla yönetilen sistemlerde çekicilerin sayısı, konumları ve kararlılıkları açısından mükemmel bazı nitel bilgiler sağlayabileceği düşünülüyor (Newman ve Rice 1971; Glass ve Kauffman 1972, 1973; Glass 1975, 1977b, 1985; Glass ve Pasternack 1978a, 1978b; Thomas 1979; Kaufman, Urbain ve Thomas 1985; Hopfield ve Tank 1986a, 1986b; Kaufman 1988). İdealleştirmenin sağladığı bu yararlar üç açıdan önemli. Birincisi, eğer Boole ağları analiziyle küçük çekicilerle düzenli dinamiklere ulaşan topluluklar saptanabilirse, pekâlâ doğrusal olmayan geniş bir sürekli dinamik sistemler sınıfında da aynı nitel davranışı beklemek için nedenlerimiz olacaktır. İkincisi, Boole idealleştirmesi temel sorularımız karşısında sağlam durabiliyor. Üçüncüsü, idealleştirmenin doğrusal olmayan karmaşık dinamik sistemlerin analizinde başvurulabilecek güçlü bir matematiksel teknik olduğu ortaya çıkabilir.

Kanalize etme kavramı sürekli fonksiyonlara da genişletildi (Newman ve Rice 1971). İki girdinin kanalize edici olmayan Boole fonksiyonlarından birinin "Dışlamalı Ya da" sürekli versiyonu, birim küpte eyer tarzında bir yüzeye denk düşüyor. Buna karşılık, kanalize edici Boole fonksiyonlarından birine denk düşen Şekil 12.3'te görüldüğü gibi, sürekli fonksiyonun hiç değilse düzenleyici

değişkenlerden biri için birim küpte monoton bir görüntü elde ediliyor. Bu durumda, "Değil Eğer" fonksiyonuna denk düşen Şekil 12.3'te R girdisinin aktivitesi herhangi bir düzeyde sabit kalırken I girdisinin aktivitesi azalırsa, düzenlenen gen aktivitesinin azalması güvence altına alınıyor. Buna karşılık, kanalize edici olmayan "Dışlamalı Ya da" fonksiyonunda ortaya çıkan eyer tarzındaki yüzeyin etkisi, bir girdinin aktivitesi artıyorsa, düzenlenen gen aktivitesi ikinci girdinin sabit olan aktivitesine bağlı olarak artabileceği gibi azalabiliyor da. Bu gibi fonksiyonlar monoton değiller. Dolayısıyla, kanalize edici Boole fonksiyonları hiç değilse düzenleyici değişkenlerden biri açısından monoton olan sürekli fonksiyonlara denk düşüyor. Girdi sayısı (*K*) arttıkça kanalize edici Boole fonksiyonu oranlarının düşmesi doğrudan şu iddiaya genişletilebilecek bir olgu: Bir ya da iki değişkende monoton olan bu türden sürekli fonksiyonlarda düzenleyici değişken sayısı (*K*) arttıkça olasılık yoğunluğu artacaktır.

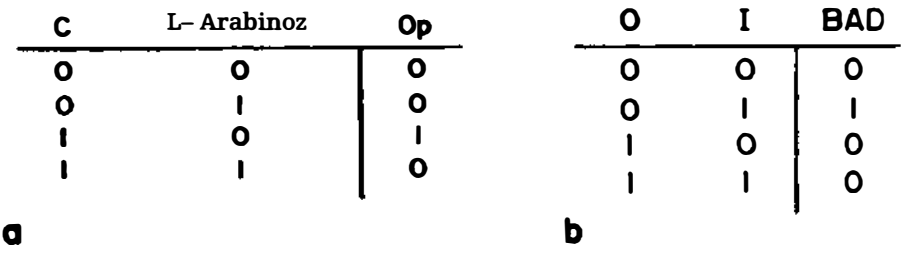
Dikkat edilmesi gereken ilginç bir diğer nokta da, birkaç değişkenli kanalize edici sürekli fonksiyonlar sınıfının hiç değilse bir kontrol değişkeni açısından mümkün olan maksimum kontrol imkanı sunabilmesi. Diğer düzenleyici değişkenlerin herhangi bir sabit aktivite düzeyinde, bu kontrol değişkeninin aktivitesindeki tek yönlü bir değişiklik, düzenlenen genin aktivitesinde kesin olarak tekyönlü bir değişikliğe yol açıyor. Biraz bu nokta üzerinde durmakta yarar var. Ya Boole idealleştirmesindeki kanalize edici fonksiyonlar ya da bütünüyle sürekli fonksiyonlar *en az bir girdi değişkeninin mümkün olan maksimum kontrol sağlamasını* mümkün kılıyor. İki ya da daha fazla değişkeni olan genel fonksiyonlarda hiçbir "girdi değişkeninin" tek başına bu kadar kontrol olanağı yok. Birazdan göreceğimiz gibi, düzenlenen genlerin bu kadar büyük bir bölümünün kanalize edici fonksiyonlar tarafından yönetilmesinin nedeni bu olabilir.

Birçok Basit Devre Kanalize Edici Fonksiyonları Kullanıyor

Bir kere daha dört girdili "Ve" fonksiyonuyla düzenlenen lac promotörüne geri dönelim. Tek bir değişkenin yokluğu promotörün inaktif olmasını güvence altına aldığına göre, bu bir kanalize edici fonksiyon. Her bir girdi bir kanalize edici girdi oluşturuyor, promotörün (kapalı şeklindeki) kanalize edilmiş değeri de zorunlu olarak bütün kanalize edici girdilerde birbirinin aynı.

Laktoz operonundaki yapısal proteinler olan Z, Y ve A doğrudan iki *cis*–etkili nokta olan promotör ve operatör tarafından düzenleniyor (Şekil 12. 1*b*). Transkripsiyon yalnızca promotör aktifse ve operatör serbestse gerçekleşebiliyor. Bu da bize kanalize edici bir fonksiyon olan "Değil Eğer" Boole fonksiyonunu veriyor. Eğer tek başına operatör bağlıysa ya da tek başına promotör inaktifse, transkripsiyon gerçekleşemiyor.

Şekil 12.4'te *E. coli*'deki arabinoz operonunun bileşenleri gösteriliyor. Gen dizisinin COIBAD olduğu tahmin ediliyor. B, A ve D yapısal genler (Zubay, Gi-



Şekil 12.4 E. coli'de arabinoz operon bileşenlerinin her birinin aktivitesini yöneten Boole fonksiyonları. (a) Operatörün düzenlenmesi. (b) Yapısal genlerin düzenlenmesi. (Kauffman 1974)

elow ve Englesberg 1971), O operatör, I ise promotör. Düzenleyici bir protein olan C ürününün P1 ve P2 adı verilen iki biçimde var olduğu ve bunların, sırasıyla O ve I'ye bağlandığı düşünülüyor. P1 kompleksi O'ya bağlanarak BAD'nin transkripsiyonunu önlüyor, transkripsiyon için de P2'nin I'ye bağlanması gerekiyor. L–arabinoz özgül bir efektör ve özgül C biçimlerinden birine ya da ötekine bağlanarak P1'in P2'yle dengelenmesini sağladığı tahmin ediliyor. Bu bağlanma C'nin uyguladığı inhibisyonu durdurarak operatörün serbestleşmesini sağlıyor. Dolayısıyla, operatör C ve L–arabinoz tarafından düzenleniyor (Şekil 12.4*a*). Operatör yalnızca ortamda C varsa ve L–arabinoz yoksa bağlanabiliyor. Bir kere daha bunun bir kanalize edici "Değil Eğer" fonksiyonu olduğunu görüyoruz. Aktivasyon CAP ve CAMP gerektiriyor.

Şekil 12.4*b*'de O ve I'ye göre BAD transkripsiyonu görülüyor. Transkripsiyon yalnızca O serbestse (0) ve I bağlıysa (1) gerçekleşebiliyor; bu da kanalize edici "Değil Eğer" Boole fonksiyonunu oluşturuyor. I lokusunu kontrol edebileceği düşünülen moleküller RNA polimeraz merkez (core) enzimi, sigma faktörü, CAP, CAMP, C protein ve L–arabinoz. Bu da altı girdi değişkeninin "Ve" fonksiyonunu oluşturuyor. Bunların her birinin yokluğu polimerazın I'ye bağlı olmaması anlamına geldiği için, altısı da kanalize edici nitelikte.

Bakteriyofaj lambdanın düzenleyici devresinde sol operatör O_L karmaşık ama kanalize edici nitelikte. Lambda represörü olan C_I, O_L'ye bağlanıyor, X maddesi tarafından gerçekleştirildiği tahmin edilen litik indüksiyon sırasında da bağ çözülüyor. Bununla birlikte, lambda geninin ürünü olan cro (tot adıyla da biliniyor) X maddesi var olsa bile O_L'ye bağlanarak sola doğru transkripsiyonu baskılıyor (Kumar, Calef ve Szybalski 1970; Szybalski, Bovre vd. 1970; Eisen ve Ptashne 1971; Ptashne 1986). Böylece, O_L Şekil 12.5'teki Boole fonksiyonu tarafından yönetiliyor. Üç düzenleyici değişkene ait bu fonksiyon kanalize edici niteliğe sahip: ortamda cro proteininin var olduğu koşullarda, diğer değişkenlerin değerleri ne olursa olsun O_L bağlı durumda oluyor.

Düzenlenen bu lokusların hepsinde şu iki özelliği gözlemliyoruz: (1) Lokus başına düşen düzenleyici değişken sayısı düşük [yapısı gereği aktif (konsti-

Cro	C_I	X	O_I
0	0	0	0
0	0	1	0
0	1	0	1
0	1	1	0
1	0	0	1
1	0	1	1
1	1	0	1
1	1	1	1

Şekil 12.5 Bakteriyofaj lambdada sol operatör O_L'nin düzenlenişi. (Kauffman 1974)

tütif) mutantlarda 0 ve en çok 6 oluyor] ve (2) lokuslar düzenlendikleri zaman bu düzenleme kanalize edici bir Boole fonksiyonuyla gerçekleşiyor. Göründüğü kadarıyla her iki niteliğin de ökaryotlara genelleştirilmesi mümkün.

Saccharomyces cerevisiae'de Hücre Tipini ve Hücre Soyunu Kontrol Eden Genetik Devreler

Günümüzde hücre farklılaşmasının genetik kontrolü süreci basit ökaryotik maya sisteminde diğer sistemlerden daha iyi biliniyor. Mayalar kanalize edici fonksiyonlara örnekler sunuyorlar. *Saccharomyces cerevisiae* mayasının üç tip hücresi var: A, a ve A/a. Yaşam döngüsünde dönüşümler geçirebilme açısından bu üç tip arasında bazı farklılıklar bulunuyor. Burada sunulan görüşler Sternberg'den özetlendi (1986). Haploid A ve a hücreleri birbirleriyle çiftleşmek üzere özgülleşmişler. Çiftleşmeyle oluşan diploid A/a hücresi mitoz bölünme yanında mayoz bölünme ve spor oluşumu da gerçekleştirebiliyor ve böylece ortaya iki A hücresi ve iki a hücresi çıkıyor. Gerek A hücreleri gerekse a hücreleri çiftleşme tipi dönüşümü geçirerek diğer tipe dönüşebiliyor. Sonuçlardan biri de, iki tipin A/a hücreleri kolonisi oluşturabilmesi.

Hücre tipine özgü genlerde diferansiyel transkripsiyona ilişkin hücre farklılaşması sonuçları arasında A'ya özgü genler, a'ya özgü genler ve transkripsiyonu A ya da a hücrelerinde yapılan ama A/a hücrelerinde yapılmayan haploid genler var. A/a hücrelerine özgü genler henüz bulunamadı ama var olabilir. Hücre tipine özgü gen ifadesi transkripsiyon düzeyinde kontrol ediliyor ve bu kontrol esas olarak çiftleşme tipi lokusu olan MAT tarafından gerçekleştiriliyor. MATA ve MATa alelleri bağlantılı olmayan hücre tipine özgü bağlantısız genleri düzenleyen *trans*–etkili proteinleri kodluyorlar. MATa al

ve a2 düzenleyici proteinleri kodluyor, MATA ise en az 1 proteini (A1) kodluyor. MATa tarafından kodlanan al proteini a'ya özgü genlerin pozitif düzenleyicilerinden biri, a2 ise A'ya özgü genlerin negatif düzenleyicilerinden biri. Böylece a hücrelerinde a'ya özgü genler kümesi açılırken, A'ya özgü genler kümesi kapatılıyor. A hücrelerinde a'ya özgü genler kümesinin sessiz olma nedeni hücrede al olmaması, A'ya özgü genler kümesinin ifade edilme nedeni de hücrede a2 olmaması. Bir de kombinatoryal kontrol var; bu da birden çok *trans*–etkili düzenleyici girdi tarafından gerçekleştiriliyor. Yalnızca A/a diploidlerde bulunan ve DNA'ya bağlanan bir dimer olduğu tahmin edilen bir A1 ve a2 kombinasyonu, normalde A ya da a hücrelerinde ifade edilen farklı birçok özgül haploid geni baskılıyor. Bu da bize özgül haploid genlerin A1–a2 tarafından düzenlendiğini gösteriyor. A1–a2 ayrıca A/a hücrelerinde MATa1 ifadesini kapatıyor.

Boole idealleştirmesinde şimdiye kadar aktivatörler için "Evet", inhibitörler için "Hayır", A1–a2 tarafından gerçekleştirilen inhibisyon için de "Değil Ve" mantıksal fonksiyonlarını gördük. Dikkat ederseniz "Değil Ve" fonksiyonu kanalize edici bir fonksiyon, çünkü inhibisyonun veto edilmesi için tek başına A1 ya da a2 bulunmaması yeterli. Nitekim, a'ya özgü ve A'ya özgü genler birden çok girdi tarafından düzenleniyor, bu da onların "Evet" ya da "Hayır" fonksiyonlarından daha karmaşık olmalarına yol açıyor.

Çiftleşme tipindeki karşılıklı dönüşümde genetik bilgi, iki sessiz çiftleşme tipi lokusu olan HML ve HMR lokuslarından birinden tek yönlü olarak MAT lokusuna aktarılıyor ve geride sessiz bir kopya kalıyor. Bu kaset modeli olarak adlandırılıyor. MAT tarafından kodlanan proteinler hücre tipine özgü genleri düzenlediği için, MAT'taki bir değişiklik hücre tipinin değişmesine neden oluyor. Çiftleşme tipindeki karşılıklı dönüşümün gerçekleşmesi için HO geninin eylemi ve bir DNA onarım genleri grubunun varlığı ve bütün bunların normal işlevlerini gerçekleştirebiliyor olması gerekiyor. Bu genlerden herhangi birinin çalışmaması durumunda dönüşüm engelleniyor. Dolayısıyla, bu durumda da Boole fonksiyonu kanalize edici nitelikte. Çiftleşme tipindeki dönüşüm olasılık kuralına bağlı ama yüksek düzeyde düzenlenen bir işlev. Yalnızca a ya da A hücrelerinde gerçekleşebilirken A/a hücrelerinde gerçekleşemiyor. Ayrıca, bu olay tercihen anne hücrede, o da yalnızca hücre döngüsünün ilk başlarındaki özgül bir zaman aralığında gerçekleşebiliyor. Bu zaman aralığı, bir mutantın hücreleri mitoz bölünmenin erken evresinde bloke etmesi olarak tanımlanan bir Start olayıyla başlıyor ve *S* fazına girildiğini gösteren DNA replikasyonunun başlamasıyla sona eriyor.

HO ifadesinin düzenlenişi bazı *cis*–etkili ve *trans*–etkili kontrol mekanizmalarını açığa çıkarıyor. Kanalize edici fonksiyonların sayısı çok. HO geni MAT'ı özgül bir noktadan kesen bir endonükleazı kodluyor. HO transkripsiyonu da incelikle düzenleniyor ve yalnızca A ya da a hücrelerinde, o da mitotik döngünün G1 fazında, Start ile *S* fazı arasındaki bir zaman aralığında

gerçekleşiyor. HO'nun *Cis* düzenlemesi iki pozitif noktayı ve genin akış yukarı (5') yönünde yer alan iki negatif nokta ailesini ilgilendiriyor. Bu aileler akış yukarı düzenleyici URS1 ve URS2 dizilerinin iki önemli bölgesinde bulunuyorlar. Bu düzenleyici dizilerin çıkarılması durumunda, HO sentezinin yalnızca mitozun G1 fazında gerçekleşebilme kısıtlaması ortadan kalkıyor. HO ifadesinin pozitif ve negatif *trans*–etkili düzenleyicileri saptandı. Birlikte ele alındığında bu düzenleyiciler, *üç* negatif kontrol yolu bulunduğu ve HO'nun ifade edilebilmesi için bunların hepsinin yatıştırılması gerektiği görüşünü destekleyen güçlü bulgular; bu da bunun kanalize edici bir Boole fonksiyonu olduğunu gösteriyor. Üç yolun her biri kanalize edici fonksiyonlar tarafından kontrol ediliyor:

1. Hücre tipi kontrolü. HO geni yalnızca a ya da A hücrelerinde ifade ediliyor ve a1–A2 aracılığıyla sağlanan baskılama sayesinde A/a hücrelerinde ifade edilemiyor. Boole kuralı da kanalize edici "Değil Ve" fonksiyonu.
2. Asimetrik kontrolle çiftleşme tipi dönüşümünün desteklenmesi; bu kontrol de, tahminen negatif bir faktör olan SIN aracılığıyla baskılamayı kaldıran pozitif düzenleyici SW15 ile etkileşim yoluyla gerçekleşiyor. Burada Boole fonksiyonu bir "Eğer" fonksiyonu. Bir kere daha bu bir kanalize edici fonksiyon, çünkü SIN yoksa ya da SW15 varsa HO bu negatif yoldan baskılanamıyor.
3. HO transkripsiyonunu baskılamak için CACGAAAA konsensus dizisi üzerinde çalışan bir diğer pozitif regülatör olan SW14 aracılığıyla gerçekleştiği tahmin edilen hücre döngüsü kontrolü. Bu da "Değil" Boole fonksiyonu.

Son Olarak "Ve" ve "Ya da" örnekleri verelim: HO ifadesinin aktifleşmesi için hem SW15 *hem de* SW14 zorunlu ("Ve" fonksiyonu). Buna karşılık, CYC1 geni, ayrı promotör öğeler olarak etki yapan iki aktivatörden birinin varlığı temelinde iki koşuldan ya birini ya da ikisini birden gerektiriyor ("Ya da" fonksiyonu).

Diğer Ökaryotlar

Mayalarda karşımıza çıkan kanalize edici fonksiyon bolluğunun, düzenleyici bağlantıları açıklanabilmiş daha yüksek ökaryotların da tipik bir özelliği olabileceğini düşündüren bulgular var. Bu örnekler arasında steroidlere bağlanan ve DNA'ya bağlanma yoluyla özgül genlerin transkripsiyonunu düzenleyen steroid reseptörleri var (Miesfeld, Rusconi vd. 1986). Bu reseptörler "Ve" Boole fonksiyonunu gerçekleştiriyorlar: Transkripsiyon hem steroidin hem de steroid reseptörünün varlığını gerektiriyor. İki girdiden birinin olmaması durumunda transkripsiyon bloke edildiği için, bu kanalize edici bir fonksiyon. *Drosophila*'da benzeri güçlendirici diziler bulundu. Örneğin, iki ayrı güçlen-

dirici yan yana geliyor ve eklem dokusuna özgü iki vitellus (yumurta sarısı) proteini olan YPl ve YP2 ifadesini düzenliyor. Yumurtalıklardaki sentez için güçlendiricilerden birinin yeterli olabileceği, vücut yağındaki sentezi de öteki güçlendiricinin sağladığı tahmin ediliyor (Garabedian, Shepherd ve Wensink 1986). Bunların her birinin de *trans*–etkili bir faktör tarafından düzenlendiği düşünülüyor. Bu güçlendiricilerden birinin aktifleşmesi komşu genlerin ikisini de aktifleştirmeye yeterli olduğundan, bu güçlendiriciler açısından "Ya da" fonksiyonunu söz konusu vitellus genlerinin gerçekleştirdiği düşünülüyor. "Ya da" fonksiyonu da kanalize edici nitelikte: transkripsiyon için iki girdiden birinin varlığı yeterli. Memelilerde, mısırda, böceklerde, yuvarlak solucanlarda ve diğer sistemlerde bugüne kadar analiz edilmiş başka bazı düzenlenmiş genlerde de benzer özelliklere rastlandı.

Lokal Özellikler: Genlerin Az Sayıda Doğrudan Girdi ve Kanalize Edici Boole Fonksiyonları Tarafından Düzenlendiği Tahmin Ediliyor

Gen düzenlemeleri alanında yirmi yılı aşkın bir süredir virüslerde, bakterilerde, plazmidlerde ve şimdi de ökaryotlarda sürdürülen analiz sonuçlarını artık basitçe özetleyebiliyoruz. Bugüne kadar bilinen yapısal ve *cis*–etkili gen düzenlemelerini doğrudan kontrol altında tutan değişken sayısı hayli az. Yapıları gereği aktif olan genlerde (TATA kutuları vb hariç) sıfır olan bu sayı, HO genleri gibi başlıca kontrol merkezini oluşturduğu düşünülen bazı genlerde beş ile ona çıkabiliyor. Öte yandan, düzenlenen genlerin hemen hepsinin kanalize edici Boole fonksiyonlarıyla düzenlendiği düşünülüyor. Bu iki lokal özelliğin ökaryotik sistemlerin çoğunda geçerli olup olmadığını yeni çalışmalar gösterecek.

Daha önce de belirttiğimiz gibi, girdi değişkeni sayısı (K) arttıkça kanalize edici Boole fonksiyonu oranı hızla düşüyor. O halde, organizmalarda kanalize edici fonksiyonlar çok sık görüldüğüne göre bu yaygınlığı açıklamamız gerekiyor. İnandırıcı olabilecek iki açıklama var: seçilim ve kimyasal basitlik. Bir yandan genleri düzenleyen bir çok girdi olduğu durumlarda bile, seçilimin kanalize edici fonksiyon alt grubu lehine bir kısıtlama uygulaması mümkün. Öte yandan, kanalize edici Boole fonksiyonların uygulanabilmesi için gerekli moleküllerin inşasının *daha kolay* olduğu neredeyse kesin. Örneğin, bir operatör noktaya bağlanan baskılayıcı bir proteini ele alalım. Represörde iki farklı molekül olan X ya da Y'den birinin bağlanabildiği allosterik bir nokta olduğunu ve her iki molekülün de represörün şeklinde değişiklik yaparak operatörle bağını koparabileceğini kolayca hayal edebiliriz. Allosterik noktanın X'i ya da Y'yi tanıması yeterli. Tersten ele alırsak, eğer ortamda tek başına X ya da tek başına Y varsa operatörle bağı koparılabilen bir represör yapmak zor, ama *ikisi de* varsa zor değil. Bunun da, biri X için diğeri Y için iki farklı allosterik noktanın varlığını ve bu ikisi arasında karmaşık bir etkileşimi gerektireceğini

düşünebiliriz. Görüldüğü gibi, daha basit kanalize edici "Ya da" fonksiyonuyla karşılaştırıldığında, kanalize edici olmayan bu "Dışlamalı Ya da" fonksiyonunun moleküler açıdan daha karmaşık olmasını bekleyebiliriz. Kısacası, kanalize edici fonksiyonların yaygınlığının, esas olarak basit kimya gereksinimlerini yansıttığı kanısındayım.

Kanalize edici fonksiyonların yaygın kullanılmasını kimyasal basitlikle açıklamanın mümkün olması, hayli şaşırtıcı bir olanaktan söz etme imkanı tanıyabilecek kanıtların bir bölümünü oluşturuyor: Daha sonra göreceğimiz gibi, hücre farklılaşmasında ve ontogenezde karşımıza çıkan geniş kapsamlı düzeni, şimdiden büyük ölçüde iki lokal özellik olan, *moleküler özgüllüğü* yansıtan gen başına az sayıda girdi düşmesiyle ve *kimyasal basitliği* yansıtan kanalize edici fonksiyonlarla açıklamamız mümkün olabilir. Eğer bu böyleyse, o zaman *bu geniş kapsamlı düzenin, polimer kimyasının temel özelliklerinin doğrudan bir yansıması olduğu hipotezini ileri sürmemiz gerekecektir.*

HÜCRE FARKLILAŞMASININ GENİŞ KAPSAMLI ÖZELLİKLERİ

Bu iki lokal özelliğin sonuçlarını incelemeden önce, hücre farklılaşmasının çok iyi bilinen geniş kapsamlı üç özelliği üzerinde durmakta yarar var: düzenleyici zincirleme olayların varlığı, bir organizmanın farklı hücre tiplerinde, RNA ve protein düzeylerine ait gen ifadesi örüntüleri arasındaki örtüşmeler ve bir organizmadaki hücre tipi sayısı. Bunların üçünün de genetik düzenleyici sistemlerin entegre davranışının geniş kapsamlı sonuçları olduğu açık.

Düzenleyici Zincirleme Olaylar

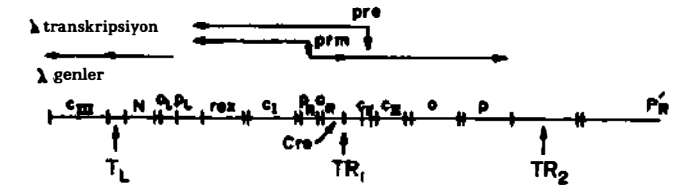
On birinci bölümde genetik düzenleyici sistemlerdeki bağlantıların mimari yapısını incelerken genel olarak rastgele yönlü graflar fikrinden yararlandık. Rastgele 20 bin düzenleyici okla birbirine bağlanmış 10 bin düzenlenen geni kapsayan bir sistemde, doğrudan ya da dolaylı bağlantıları sayesinde neredeyse her gen için sistemdeki genlerin neredeyse hepsinin kendisinden sonra gelen gen olma ihtimalinin yüksek olduğunu gördük. Konuya biraz daha gerçekçi yaklaşır ve kendileri düzenlenen ama ürünleri herhangi bir düzenleyici rol oynamayan çok sayıda yapısal gen bulunduğunu kabul etsek bile, bu durum özünde değişmeyecektir. Düzenleyici genlerin düzenleyici gen aktivitelerini kontrol etmelerine olanak veren *düzenleyici* yapıyı ele alırken, bu yapısal genleri kolayca tartışma dışına çıkarabiliriz. Ama elbette tartışmamızda ürünleri *cis*–etkili diğer lokuslar üzerinde etki yapan, böylece düzenleyici sistemin bir parçası olan *trans*–etkili yapısal genleri de kapsayacağız.

On birinci bölümde düzenleyici mimari yapı üzerinde düşünürken, düzenlenen genlerin her birinin yanıtını kendisini düzenleyen bazı değişkenler olup olmadığına (ya da bunların aktif ya da inaktif olduğuna) bağlı olarak ele al-

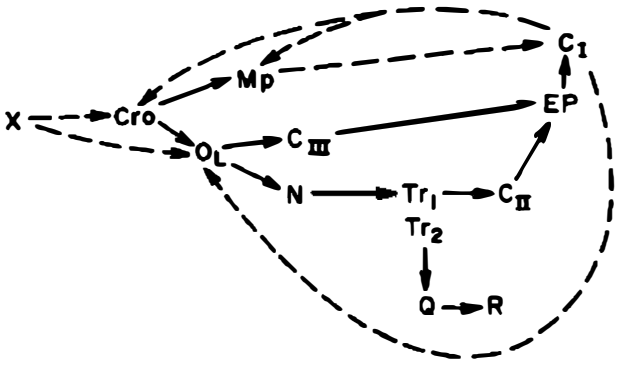
maktan geçici olarak vazgeçtik. Oysa tek başına iki gen arasında doğrudan ya da dolaylı bağlantıların varlığı, birinin davranışının diğerinin davranışını değiştirebileceği anlamına gelmez. Bunu daha önce de görmüştük. Eğer C geni A ve B genleri tarafından "Ya da" Boole fonksiyonuyla düzenleniyorsa ve A ve B'nin ikisi de aktifse, C aktif olacaktır. Eğer A inaktifleşirse, C'nin davranışı değişmeyecektir. Bu durumda A'nın davranışındaki değişiklik C üzerinden C'den sonra gelen genlere yayılmayacaktır. Bu da açıkça bize, düzenleyici zincirleme olayların var olabilmesi için yönlü graf yapısına ait bağlantısallık özelliğine sahip bir düzenleyici sistem mimarisinin zorunlu bir koşul olduğunu ama bunun yeterli olmadığını gösteriyor. Çok girdili ve çok çıktılı bir ağda bir genin aktivitesindeki değişikliğin ağ boyunca yayılmasında belirleyici olan etmenler, uygun bağlantıların varlığı ve bütün katılımcıların o andaki aktivite durumları. Konuyu tersten ele alır ve tek bir genin aktivitesini değiştirince zincirleme olaylarla belli sayıda genin aktivitesinde değişiklik olduğunu gözlemlersek, en çok başlangıçtaki gen tarafından etkilenen *minimum* gen sayısını tahmin edebiliriz. İlke olarak başka genler de etkilenmiş olabilir, ama ağdaki genlerin mevcut durumu değişikliklerin kendilerine yayılmasını önlüyor olabilir.

Virüslerdeki ve daha üst ökaryotlardaki düzenleyici zincirleme olaylar iyi biliniyor. Daha önce belirttiğimiz gibi, *E. coli*'de bakteriyofaj lambda enfeksiyonu lizis ya da lizogeniye neden oluyor (Ptashne 1986). Litik zincirleme olaylarda *cis*–etkili ve *trans*–etkili 10 ile 15 lokusun açılmasıyla yapısal ve düzenleyici gen ifadesinin eşgüdümü sağlanarak, faj DNA replikasyonu, örtü proteini sentezi, paketleme ve hücre lizisine giden karmaşık bir sürece yol açılıyor. Şekil 12.6'da bir lambda şeması ve düzenleyici zincirleme olayların başlıca boyutları özetleniyor. *Cis*–etkili promotör ve operatörlerin, ayrıca antiterminasyon noktalarının incelemesi hemen hepsinin kanalize edici fonksiyonlara göre yönlendirildiğini ortaya koyuyor (Kauffman 1974; Ptashne 1986).

Lambda lizogenisine neden olan bir diğer gelişim yolu da, viral DNA'nın özgül bazı noktalarda konak hücre kromozomuna entegre olması. Lizogenik durumun devamlılığı lambda represör C1 senteziyle mümkün oluyor; bu sentez de bir pozitif geri bildirim döngüsü sayesinde, idame promotöründen beslenme yoluyla gerçekleşiyor. Görüldüğü gibi, C1 bir kalıcı halde kalarak aktivitesini sürdürebildiği küçük bir geri bildirim döngüsü oluşturuyor. Aslında, Cl hayli ilginç bir döngünün bir parçası: C1 cro genini baskılıyor, kro da C1'i baskılayabiliyor ve her biri öteki üzerindeki etkisini dolaylı yoldan, bir promotörde yarışma yoluyla sağlıyor. Lizogenik halden lizise geçişin başlangıcında cro aktive oluyor. Yeterli miktarda ürün varsa, cro C1'i baskılıyor ve bunun ardından litik olaylar zinciri harekete geçiyor (Şekil 12.6*b*).



a



b

Şekil **12.6** *(a) Bakteriyofaj lambda genomunun ve başlıca transkripsiyon kontrol noktalarının şematik temsili. (Kauffman 1974; bkz. Ptashe 1986) (b) Lizis sırasında geçici cro aktivasyonuyla tetiklenen düzenleyici olaylar zinciri. Bu olaylar zinciri beşinci bölümde ve bu bölümde tartışılan zorlayıcı yapıya bir örnek oluşturuyor.*

C1 ve cro: İki Ayrı Kalıcı Hali Olan Bir Karşılıklı İnhibitör Döngü. Cl–cro geri bildirim sistemi iki farklılaşma halini destekliyor. Her bir gen dolaylı yoldan ötekini baskılıyor. Bu da bu küçük devrenin iki ayrı kalıcı hali olabileceğini düşündürüyor: C1 aktif, cro inaktif ya da Cl inaktif, cro aktif. Normalde birinci hal lizogenik hal ya da C1 aktivitesinin konak *E. coli* hücresini süper enfeksiyona bağışık da kıldığı bağışıklık+ hal. İkinci durumda bağışıklığın olmadığını (bağışıklık– hal) göremiyoruz, çünkü lizis süreci yürüyor. Buna karşılık, N ve P genleri eksik olan lambda da lizis gerçekleşemiyor. Bu durumda her iki kalıcı hal de gözlemlenebiliyor. Nitekim, bu durumda iki hal arasında bir tür stokastik geçişler oluyor. Bağışıklık+ bir hücreden lizogenler ürerse, bunların küçük bir kısmı kendiliğinden bağışıklık– hale geçebiliyor. Tersi yönde geçişler de olabiliyor. Bu da bu küçük döngünün her biri ötekine farklılaşabilen iki "hücre tipini" desteklediği anlamına geliyor (Neubauer ve Calef 1970)

Drosophila melanogaster'de Zincirleme Politen Puflaşması. *Drosophila melanogaster* holometabol (tam başkalaşım geçiren) bir böcek. Yaşam döngüsü dört aşamalı. Birinci aşamadaki döllenmiş yumurtadan ikinci aşamada kurtçuk şeklinde bir larva çıkıyor, bu larva üç deri değiştirme döngüsüyle birbirinden ayrılan üç larva evresinden (instar) geçiyor. Üçüncü aşamada larva bir pupa oluşturuyor, başkalaşım başlıyor ve sonunda ergin böcek osırtaya çıkıyor. Erkek ve dişi erginler çiftleşerek yaşam döngüsünü yeniden başlatıyorlar. Genetikçileri ve gelişim biyolojisi alanında çalışan bilim insanlarını *Drosophila*'ya çeken birçok özellikten biri de dev büyüklükteki politen kromozomları. Bunlar dört çift homolog kromozomdan oluşan normal diploid kümelerin 100 ile 2000 kat duplikasyonu sonucunda ortaya çıkıyorlar. Her bir politen kromozomun lateral kopyalarının gereken şekilde yan yana gelmesi sayesinde ışık mikroskopunda bile belirgin bant örüntüleri görülebiliyor. Yıllarca her bir banttaki gen sayısı üzerine şiddetli tartışmalar yürütüldü. *Drosophila*'da yaklaşık 5000 bant var. Artık bu böcekte bant sayısından daha fazla gen bulunduğu tahmin ediliyor, ama yine de her bir bandı bir işlevsel örgütlenme birimi olarak ele almak için yeterli dayanak var.

Drosophila'da en büyük politen kromozomların bulunduğu dokulardan biri tükürük bezleri; bu bezler pupalaşma aşamasının hemen öncesinde özgül bir yapıştırıcı protein kümesi salgılıyorlar. Ama bu tükürük bezi kromozomları bu ürünlerin keşfedilmesinden çok önce dikkatleri üzerine çekmişti. *Drosophila*'da başkalaşım deri değiştirme hormonu olan ekdizon düzeyindeki artışla tetikleniyor. Larvanın tükürük bezi kromozomları üçüncü instar geç evrede ve erken ve orta evre pupa aşamasında incelendiğinde, özgül kromozom bant çaplarının sarsıcı ölçüde büyüyüp küçüldüğü gözlemlendi (Becker 1959; Ashburner 1970.1972, 1974). Daha sonra da *in vitro* tükürük bezi kültür ortamına eksojen ekdizon eklenmesi durumunda aynı zincirleme "puflaşma" olayıyla karşılaşıldı (Ashburner 1972; Ashburner ve Berendes 1978). Bunun üzerinde puflaşmanın transkripsiyonla bağlantılı olduğu kesinleşti (Bonner ve Pardue 1977). Uzun bir zaman diliminde toplanan güçlü kanıtlar bunun nedensel bir olaylar zinciri olduğunu, bu zincirleme olaylarla üretilen ürünlerin bir dizi geni birbiri ardına aktive ettiğini ve baskıladığını düşündürüyor (Ashburner 1974). Her bir puflaşmanın en az bir geni içerdiği düşünülen ve yaklaşık 150 puflaşmayı kapsayan bu olaylar zinciri, erken, orta evre ve geç puflar şeklinde örgütlenmiş. Erken puflar ekdizona doğrudan yanıt veriyor. Erken evredeki puflaşmalar sırasında protein sentezi inhibitörleriyle orta ve geç evredeki puflaşmanın ve RNA birikiminin engellendiği gösterildiği için, orta ve geç evredeki pufların erken evredeki pufların aktivitesine bağlı olduğu düşünülüyor.

Erken evre genlerinin birkaçı klonlandı ve X kromozomu üzerindeki özgül bir lokustaki B2 mutantlarının ekdizon tarafından başlatılan olaylar zincirinin bütününü bloke edebildiği gösterildi (Chao ve Guild 1986). B2 geninin intron/ekson yapısı açığa kavuşturuldu; şimdilerde de bu genin düzenlenmesinde rolü olabilecek *cis*–etkili komşu noktalar araştırılıyor (Chao ve Guild 1986). Bu genin

olaylar zinciri üzerinde yer alan sonraki genleri etkiliyor olabileceği düşünülüyor. Bir modele göre (Ashbumer 1974; Zhimulev, Vlassova ve Belyaeva 1982), B2 ile aktive edilen bir X geninin erken evredeki geçici aktivitesi, ortamda ekdizon var olmaya devam etse bile, bir yandan geri bildirimle B2 aktivitesini beslemeye devam ediyor, bir yandan da ileri beslemeyle orta ve geç evre genlerinin aktivitesini güçlendiriyor olabilir. B2'yi besleyen geri bildirim döngüsü hipotezinde, Bu B2 geni kanalize edici "Değil Eğer" fonksiyonuyla düzenleniyor, çünkü gen yalnızca ekdizon yoksa ve X tek başına varsa aktifleşiyor. Bu durumda B2 aktivitesinin inhibe edilmesi için de ya ortamda tek başına ekdizon bulunmaması ya da X'in tek başına var olması gerekiyor.

Tükürük bezindeki puflaşma olayları zincirinin bir kontrol zinciri olduğu sonucuna varmakta haklıysak, tek bir tetikleyici molekül –ekdizon– yaklaşık 150 "gende" davranış değişikliğine yol açıyor. Bu sayının aslında kaç gene denk düştüğünü tam olarak bilmiyoruz, ama en az 150 bandın puflaştığını biliyoruz. *Drosophila*'da yaklaşık 5000 bant olduğuna göre, bu durum ortamda ekdizon bulunması halinde yaklaşık 150/5000 bandın ya da bantların yüzde 3'ünün davranışını değiştirdiği anlamına geliyor. B2'nin silinmesiyle olaylar zincirinin bütününün bloke edildiği göz önüne alındığında, tükürük bezinde doğrudan ya da dolaylı yoldan ekdizondan ve belki de B2'den etkilenen gen oranının kabaca minimum yüzde 3 olduğunu söyleyebiliriz.

Chironomus (Beermann 1952) ve diğer bazı *Drosophilae* türleri gibi başka böceklerde de (Berendes 1966) buna benzer zincirleme olaylarla karşılaşıyoruz. *D. melanogster*'de başkalaşımın ilk başlarında birkaç dokuda, ayrıntıları üzerinde henüz çalışılmamış buna benzer başka bazı zincirleme olaylar olduğu biliniyor. Bu dokuların çoğu protein düzeyinde analiz edildi ve ekdizon tarafından sentezi başlatılan en az bir düzine yeni protein saptandı. Farklı dokularda farklı zincirleme olaylar gerçekleştiği göz önüne alınarak, uzun süredir ekdizonun farklı hücre tiplerinde özgül reseptörler aracılığıyla farklı DNA kontrol bölgeleriyle etkileşime girdiği varsayılıyor.

Düzenleyici Olay Zincirleriyle İlgili Sonuçlar. Bu çalışmalardan şu sonucu çıkarabiliriz: Düzenleyici olay zincirleri gerçekten var, bir olay zincirinde tek bir genin davranışındaki değişikliğin sonuçları kolayca sistemdeki genlerin ufak bir yüzdesine yayılabiliyor ve gelecekteki çalışmalarla bu zincirleme olayların büyüklüklerine ilişkin istatistiksel verilere ulaşmayı umabiliriz. Somutlarsak, sonunda gelişigüzel herhangi bir genin aktivitesinde değişiklik yapıldığında kaç genin kendi aktivitesini değiştirdiğini öğrenebiliriz. Günümüzde bu doğrultuda deneyler yapmak artık bütünüyle mümkün. Önce, indüklenebilen gelişigüzel bir promotör tarafından kontrol edilmek üzere dönüştürülmüş belli bir genin bulunduğu özgül hücre soyları oluşturularak, söz konusu hücrenin konak hücrede iradi olarak aktive edilebilmesi sağlanır. Bu genin konak hücredeki eşdeğerinin silinmesi ve konak hücreye eklenen kopyanın aktivasyon

anının kontrol altına alınması yoluyla, söz konusu genin akış yönündeki diğer genler üzerindeki etkileri RNA ve protein düzeylerinde araştırılabilir. Öte yandan, ilkesel açıdan, herhangi bir genin aktivitesinin zincirleme etkilerini tersten incelemek için, genin mRNA'sına belirlenen bir anda ters anlamlı RNA parçacıkları (antisense RNA) enjekte ederek söz konusu geni silerek sonuçları gözlemlemek de mümkün. İlkesel açıdan, antisense RNA doğru anlamı taşıyan mRNA'ya bağlanır ve onun proteine tercüme edilmesini önler, böylece hücreden işlevsel açıdan bu genin ürününü silmiş olur.

Düzenleyici olay zincirlerinin bu gibi istatistiksel özelliklerini analiz etmek önemli. Özgül genleri düzenleyen moleküler mekanizmaların ayrıntılarını anlamaya yönelik güncel çabalar çok yararlı; bunlar sayesinde, özgül zincirleme olayların ayrıntılarını araştırmaya yönelik çabalar da öyle. Bununla birlikte, genom düzenleyici sistemlerin genel mimari yapısına ilişkin bilgiler edinmemize olanak verecek yaklaşımlar da geliştirmemiz gerekiyor. Ağın birçok noktasından aşağı doğru zincirleme olayların boyutlarını belirlemeyi amaçlayan örneklemelerin yararlı yollardan biri olduğu açık. Dağılım belirlendikten sonra, bu istatistiksel özellikleri basitçe listelemenin ötesinde, bunları genetik düzenleyici sistemlerin beklenen mimari yapısına ve dinamiğine ilişkin daha derin bir teoriden *çıkarsama* yoluyla tahmin etmek isteyeceğiz. Bu bölümde işte böyle daha derin bir teorinin geliştirilmesi amaçlanıyor.

Kısıtlı Gen İfadesi Örüntüleri Olarak Hücre Tipleri

RNA Verileri. Bir organizmadaki farklı hücre tiplerinde heterojen çekirdek RNA'larına trankripsiyonu yapılmış gen kümelerini karşılaştıran araştırmacılar, bazı sistemlerde hücre farklılaşmasının temelindeki genom düzenleyici sistemin genel davranışını inceleme olanağı buldular (Alberts, Bray vd. 1983). Aynı çalışmalar sitoplazmada ortaya çıkan olgun mRNA popülasyonlarına genişletildi. Bu analizlerde bir dizi önemli sonuç elde edildi:

1. Toplam DNA'nın yalnızca ufak bir bölümünün transkripsiyonu yapılıyor.
2. Transkripsiyonu yapılan farklı dizilerin toplam sayısı *Drosophila*'da 17 bin (Levy ve McCarthy 1975; Arthur, Weide vd. 1979) ile memelilerde yaklaşık 70 bin ile 100 bin arasında değişebiliyor (Bishop 1974; Bantle ve Hahn 1976).
3. Farklı RNA dizilerin bolluk miktarları muazzam bir değişkenlik gösterebiliyor; tekrar sayısı çok yüksek olan dizilerde hücre başına milyonlarca kopya düşerken, hücre başına düşen ortalama kopya sayısı bir ya da birden az olan genler de var (Britten ve Kohne 1970; Alberts, Bray vd. 1983; Davidson, Hough vd. 1983; Darnell, Lodish ve Baltimore 1986).
4. Organizmadaki hücre tiplerinin hemen hepsinde heterojen çekirdek RNA'ya transkripsiyonu yapılan çok geniş bir ortak gen kümesi var; Bu

ortak küme, transkripsiyonu yapılan karmaşıklığın yüzde 70'i kadar bir bölümünü oluşturabiliyor (Hough–Evans, Smith vd. 1975; Hastie ve Bishop 1976; Chikarraishi, Deeb ve Sueoka 1978; Hough–Evans Ernst vd. 1979; Alberts, Bray vd. 1983).

5. Farklı hücre tipleri arasındaki farklılıklar oldukça az ve bunlar genellikle mevcut farklı dizi toplamının ufak bir yüzdesini oluşturuyor.
6. Heterojen çekirdek RNA'ya transkripsiyonu gerçekleşen dizilerin bir alt grubu olgun mRNA'ya dönüşüyor ve sitoplazmaya taşınıyor.
7. Nitel açıdan heterojen RNA için varılan sonuçlar olgun haberci çeşitliliği açısından da geçerli: Genlerin yüzde 60 ile 70'ini oluşturan ortak bir küme bütün hücrelerde haberci RNA (mRNA) şeklinde ifade ediliyor; bolluk düzeyleri arasında muazzam farklılıklar var ve farklı hücreler haberci dizilerin yalnızca ufak bir yüzdesi açısından farklılık gösteriyor. Bunun sonucunda, tipik bir bitki hücresinde farklı 20 bin mRNA dizisi olabiliyor ve bunlarla aynı bitkiye ait bir başka hücre tipi arasındaki fark belki de 1000 diziyle sınırlı (Kamalay ve Goldberg 1980; Alberts, Bray vd. 1983). Hücre tipleri arasındaki mRNA dizisi farklılıklarının çekirdek RNA dizileri arasındaki farklılıklardan daha büyük olabileceğini düşündüren bazı kanıtlar var.

Protein Verileri. Bir organizmadaki farklı hücre tiplerinde sentezi yapılan protein kümelerinin analizinde, esas olarak RNA düzeyinde gösterilen özelliklere benzer nitelikler saptandı. RNA dizilerindeki çeşitlilikle protein çeşitliliğinin analizinde başvurulan yöntemlerin teknik farklılıklarını gözden kaçırmamak gerekiyor. RNA çalışmalarında başından beri esas olarak tek iplikli RNA ve tek iplikli DNA hibridizasyonu temel alınıyor. Bir dokuya ait radyoaktif işaretli RNA ile bir başka dokuya ait işaretlenmemiş RNA arasındaki yarışma çalışmalarıyla, transkripsiyonu yapılan RNA dizileri ve bunların görece bolluk düzeyi açılarından, bu iki doku arasındaki örtüşmeler araştırılıyor. Bununla birlikte, bu tekniklerle herhangi bir mRNA dizisinin zaman içindeki seyrini ayrıntılı olarak analiz etmek neredeyse imkansız. RNA düzeyindeki çeşitliliği incelemek için kullanılması önerilen yeni işlemlerden birinde önce özgül genler ya da gen parçacıkları klonlanıyor (Grunstein ve Hogness 1975), ardından da zaman içinde bunlara denk düşen mRNA dizisi konsantrasyonları belirleniyor. Konsantrasyon analizinde, dot blot yöntemiyle her bir RNA dizi çeşidinin kendisine denk düşen DNA dizisinin tamamlayıcı ipliğiyle hibridizasyonu gerçekleştiriliyor (Benton ve Davis 1977). Güçlü teknikler olmakla birlikte, bu yolla her seferinde yalnızca birkaç ya da birkaç düzine gen ve gen ürünü araştırılabiliyor. Dolayısıyla, doğal olarak bu yöntemlerin kullanıldığı çabalar, ilgi duyulan az sayıda geni bulmayı ve araştırmayı hedefleyen çalışmalarla sınırlı kalıyor. Buna karşılık, iki boyutlu jel elektroforezi (O'Farrell 1975; Garrels 1979,

1983) tek seferde birbirine paralel olarak 2000'e kadar proteinin analiz edilebilmesine kapı açtı.

Genellikle, aynı organizmadan ve aşağı yukarı aynı gelişim evresinde alınan farklı hücre ya da doku tipleri analiz edildiğinde aralarında şaşırtıcı ölçüde az fark olduğu görülüyor. Örneğin, *D. melanogaster*'in üçüncü instar larva evresinde hayali disklerini inceleyen Rodgers ve Shearn (1977) saptanabilen yüzlerce protein noktası arasında çok az sayıda farklılık olduğunu bildirdiler. Greenberg ve Adler de benzeri sonuçlara ulaştılar (1982).

RNA veri analizlerine göre farklı RNA dizilerinin toplam sayısının en az 20 bin olabileceği (Levy ve McCarthy 1975) göz önüne alındığında, iki boyutlu jellerde gösterilebilecek 1000 ile 2000 protein, toplam çeşitliliğin yalnızca yüzde onluk bir örnek grubunu temsil edecektir. Bu yüzde onun temsili nitelikte olduğu tahmin ediliyor, ama bunun böyle olup olmadığı bilinmiyor.

Yüksek ökaryotik organizmalarda vurgulanması gereken başlıca nokta, bütün hücre tiplerinde ortak bir protein kümesinin sentezleniyor olması. Farklı hücre tiplerinde sentezi yapılan proteinlerin yalnızca ufak bir yüzdesi birbirinden farklı (Alberts, Bray vd. 1983; Darnell, Lodish ve Baltimore 1986). Bu genelleme bazı çok basit çokhücreli organizmalar açısından geçerli olmayabilir; örneğin, hücresel cıvık mantar *Dicteostylium discoidum*'da az sayıda hücre arasındaki protein ya da RNA farklılıkları, toplam farklılıkların daha büyük bir bölümünü oluşturuyor olabilir (Firtel 1972).

İki boyutlu jel elektroforezi belli bir gelişim evresindeki farklı hücre ya da doku tiplerini inceleyen çalışmalar yanında, gelişim sürecinde protein ifadesi örüntülerinin zaman içindeki seyrini (yani organizmalardaki ontogenez sürecini) analiz etmede de kullanılıyor. *Drosophila*'da yürütülen bu gibi çalışmalarda (Gutzeit ve Gehring 1979; Sakoyama ve Okubo 1981; Summers, Bedian ve Kauffman 1986) embriyonun gelişim sürecinin bütününe bakıldığında, gelişimin çok erken evrelerinde yüzlerce proteinin önce tercüme edildiği, sonra da yok olduğu, öte yandan yüzlerce başka proteinin de ya çoğaldığı ya da önce çoğalıp sonra yok olduğu bildiriliyor. Bu da karşımıza, zigotun başlangıçtaki halinden itibaren birçok proteinin sentez düzeylerinin değiştiği karmaşık bir zamansal örüntü çıkarıyor. Diğer bazı organizmalarda da benzeri çalışmalar yapıldı (for instance, Brandhorst 1976; Bedard ve Brandhorst 1983).

Bu sonuçları şöyle özetleyebiliriz: Bir organizmanın bütün hücre tiplerinde transkripsiyonu yapılan ve farklı hücre tiplerinde paylaşılan geniş bir gen kümesi var; öte yandan hücre tipleri organizmada ifade edilen toplam gen sayısının yalnızca ufak bir yüzdesini oluşturan ve çeperdeki "yarıgölgede" yer alan az sayıda gen ya da proteinle birbirlerinden ayrılıyorlar. Hücre tipine özgü bu genlerin düzenlenmesi gerektiği açık, ama ortak öbeği oluşturan merkezi genlerin düzenlenip düzenlenmediği ya da nasıl düzenlendiği o kadar açık değil. Bu ortak öbek yapı gereği sürekli aktif olabileceği gibi, ortak aktivitelerini karşılıklı olarak güvence altına alan bir bağlantı devresi oluşturuyor da olabilir.

Bu merkezi öbeğin hangi işlevleri olabileceği de açık değil. İlk akla gelen fikirlerden biri, bu genlerin genel hücre metabolizması için gerekli "bakım hizmetlerini" gören temel donanım genleri olabileceği. Ama biraz düşününce, inandırıcı görünen bu hipotez inandırıcılığını biraz yitiriyor. *Escherichia coli*'nin metabolik esneklik gerektiren haşin yaşamı sürdürebilmesine yeten 2000 ile 3000 kadar yapısal geni var. Her bir hücrenin tamponlu bir iç ortamda yaşadığı çok hücreli bir organizmanın hücreleri bakım görevlerini gerçekleştirmek için neden çok daha fazla yapısal gen çeşitliliğine ihtiyaç duysun? Ve bu hikayede transkripsiyonu yapılmayan *cis*–etkili düzenleyici lokusların aktivitelerini ölçmediğimizi de unutmayalım.

Birazdan bu merkezi gen öbeğinin beklenmedik bir rol oynuyor olabileceğini göreceğiz. Bunun genom sistemi içinde aktivitelerin karşılıklı güvence altına alındığı sabit bir durumdaki donmuş bileşene denk düştüğünü önereceğim. Beşinci bölümden hatırlarsanız, donmuş bir bileşen karmaşık Boole ağlarında düzenli dinamiklerin var olabilmesi için bir ön koşul oluşturuyor.

Organizmalardaki Hücre Tipi Sayıları

Farklı organizmalarda hücre tiplerinin sayısı farklılık gösteriyor. Kasabı unutsak bile, her biyolog bu ifadeyi doğrulayacaktır, ama farklılıkları sayıya dökmek o kadar kolay değil. Mesele hücre tiplerini hangi ölçütlere göre birbirinden ayıracağımız sorusunda düğümleniyor. Oysa kalitatif açıdan mesele öylesine basit ve önemli ki çoğu zaman yoruma gerek bile kalmıyor. Hücre teorisinin ve histolojinin ilk günlerinden beri, hücre tiplerinin aralarındaki farkların çok açık olduğu ve kademeli bir geçişin söz konusu olmadığı açıktı. Yıllar içinde, biyologlar morfolojik ve histolojik boyama işlemlerine ve davranış ölçütlerine başvurarak, geniş bir yelpazede yer alan çok sayıda organizmaya ait farklı hücre tiplerini analiz ettiler. Ancak, hücre tiplerini sayarken bu işlemleri kullanmayı ve bu ölçütlere dayanmayı seçersek, biyologların aynı hücre olarak kabul ettikleri bazı hücrelerin protein ya da RNA düzeyindeki analizlerde farklı hücreler olarak nitelendirilebileceğini gözden kaçırmamamız gerekiyor. Öte yandan, protein/RNA düzeyinde yaptığımız keşiflerin bizi her bir organizmadaki hücre tipi sayısını oldukça sabit bir faktörle çarpmaya zorlayacağını söylemek pek yanlış olmayacaktır. Başka türlü ifade edersek, ölçütlerin inceltilmesiyle organizma başına düşen hücre tipi sayısının değişmesini bekleyebiliriz, ama bu durum basit organizmalardan daha karmaşıklarına doğru ilerlerken bu sayılarda gözlemlenen orantılı değişimi pek etkilemeyebilir.

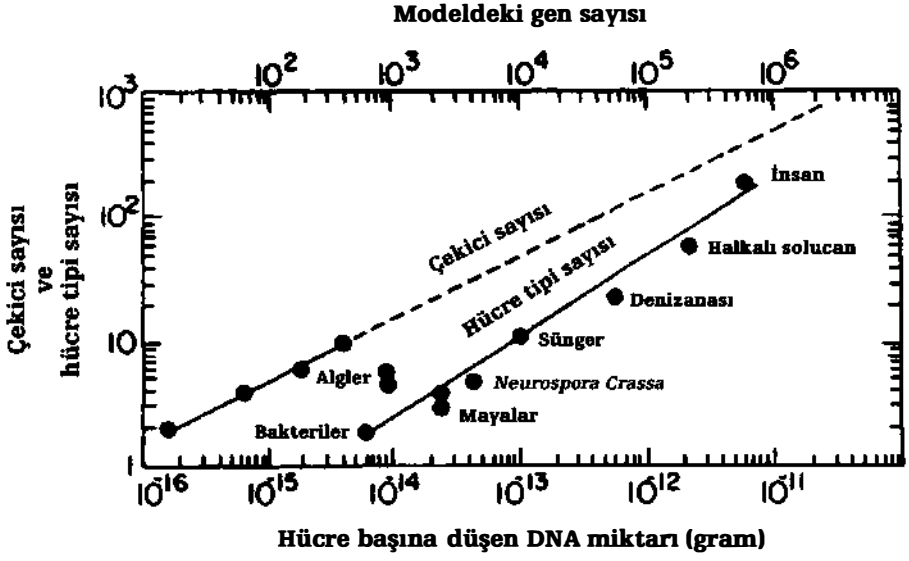
Basit organizmalarda hücre tipi sayısı karmaşık organizmalardan daha az. Örneğin, yukarıda ayırt edildiği gibi, mayalarda üç hücre tipi var. Bakterilerde bu sayı iki olabiliyor: vejetatif form ve spor formu. Küf mantarı *Neurospora*'da beş kadar hücre tipi var (Baldwin ve Rusch 1965). Benzeri ölçütlerle ele alındığında, basit bir sölenter olan hidrada (Macklin 1968) ve süngerlerde (Bor-

radaile, Potts vd. 1958) 13 ile 15 hücre tipi var. Denizanasında durum biraz daha karmaşık ve bu organizmaların 20 ile 30 hücre tipi olduğu söylenebilir (Borradaile, Potts vd. 1958). Halkalı solucanlarda yaklaşık 60 hücre tipi var (Borradaile, Potts, jvd. 1958), erişkin insandaki hücre tipi sayısı ise 254 dolaylarında (Alberts, Bray vd. 1983). Dolayısıyla, bir organizmadaki gen sayısıyla o organizmadaki hücre tipi sayısı arasında belli bir ilişki olması gerekiyor. Hücre tiplerini saymak ne kadar zorsa, genleri saymak da o kadar zor. Hücre başına düşen toplam DNA sayısını hesaplamak, genleri saymanın en basit yolu olduğu gibi, hayli akla yakın bir yol. Bu yaklaşımı benimsersek, hemen aklımıza birçok bitkinin polipoid olduğu, yani kromozomların hepsinin fazladan kopyalarına sahip olduğu geliyor. Polipoid türdeşlerle hemen hemen aynı olan bazı türdeşlerde kromozom sayısı (ploidi) daha düşük olduğu için, belki de o bitki türünün üyelerinde hücre başına düşen minimum diploid DNA miktarını temel almamız gerekecektir. Gen sayısını hesaplamada hücre başına düşen DNA miktarını temel almak doğru bir yaklaşım, çünkü elimizde çok güvenilir veriler var. Buna karşın, göründüğü kadarıyla DNA'ların çoğu "kodonik değil" ve bunlar kodlama yapmadıkları için herhangi bir genetik rolleri olmayabilir. Bir başka yaklaşımı benimser ve ölçüt olarak heterojen çekirdek RNA'sına transkripsiyonu yapılmış farklı RNA dizisi sayısını temel alırsak, bu durumda da transkripsiyonu yapılmayan *cis*–etkili düzenleyici lokusları ve RNA'nın kendisinde yer alması mümkün olan kontrol lokuslarını gözden kaçıracağız, vb.

Şekil 12.7'de sunduğum grafikte geniş bir yelpazedeki canlı şubelerinde, histolojik ölçütlerin temel alınması durumunda hücre tipi sayısı ile hücre başına düşen toplam DNA miktarı karşılaştırılıyor. Grafikte log–log olarak işlenmiş bu veriler oldukça doğrusal nitelikte; bu da DNA miktarı ve hücre tipi sayısı arasındaki bağıntının kuvvet yasasına uygun olduğunu gösteriyor. Özgül olarak, bu veriler bir organizmadaki hücre tipi sayısının kabaca hücre başına düşen DNA miktarının kare köküyle orantılı olduğunu düşündürüyor. Bu da evrim sürecine eklenen her bir yeni hücre tipinin eskisinden daha fazla DNA miktarı gerektirdiği anlamına geliyor. Bunun yerine, herhangi bir organizmadaki hücre tipi sayısını o organizmada transkripsiyonu yapılan tahmini farklı RNA dizisi sayısıyla karşılaştırdığımızı varsayalım. Bu durumda tahminlerimiz mayalardaki hücre tipi sayısının 3, transkripsiyonu yapılan gen sayısının ise 4000 olduğunu gösterecek. *Drosophila* ve halkalı solucanlarda hücre tipi sayısının 60 dolaylarında, transkripsiyonu yapılan karmaşıklığın ise 17 bin dolaylarında olduğunu söyleyebiliriz. İnsanda hücre tipi sayısı 200 ile 300 arasında değişiyor, transkripsiyonu yapılan karmaşıklığın ise 100 bin dolaylarında olduğunu tahmin ediyoruz. Bu durumda, RNA dizilerinin ölçülen karmaşıklığı temelinde ele alındığında, hücre tipi sayısının gen sayısındaki artışla kabaca aynı hızda, hatta belki de biraz daha hızlı doğrusal bir artış gösterdiğini söyleyebiliriz. Artış hızının doğrusal artıştan çok daha hızlı olmadığı açık. Yani, hücre tipi sayısı gen sayısının karesiyle ya da üstel fonksiyonuyla artmıyor. Toplam DNA hesa-

bında gen sayısı aşırı tahmin edildiğine, transkripsiyonu yapılan karmaşıklık da eksik tahmin edildiğine göre, gerçekte bu ilişkinin tam olarak doğrusal olmadığını düşünebiliriz. Burada söylenen şu: Evrim sürecine eklenen her hücre tipi için giderek artan sayıda gen gerekiyor. Bu fikir genelde gen ifadesinin eşgüdümünü sağlamak için daha fazla düzenleyici gen gerektiği yaklaşımına uygun olsa da, aslında oldukça naif bir yorum. Gen sayısı arttıkça modeldeki hücre tiplerinin *üstel bir artış gösterdiği* genetik ağ modelleri inşa etmek çok kolay. Üstel büyümenin kuvvet yasasından daha hızlı olduğu ortada.

Kısacası, çok sayıda canlı şubesinde hücre tipi sayısındaki artışın doğrusal artışa benzediğini ya da organizmadaki toplam gen sayısının karekök fonksiyonuyla arttığını söylemek hiç de sıradan bir gözlem değil. Elbette bunun neden böyle olduğunu bilmek isteyeceğiz. Ve çok sayıda canlı şubesine yayılmış böyle bir niteliğin seçilimi mi yansıttığını, yoksa ya da genom düzenleyici sistemlerin daha derin bir özelliğine mi bağlı olduğunu merak etmeye başlayabiliriz.



Şekil 12.7 Çok sayıda canlı şubesinde logaritma cinsinden hücre tipi sayısının hücre başına düşen logaritma cinsinden DNA miktarıyla karşılaştırılması. Grafikte 0,5'lik doğrusal bir eğim görülmesi, hücre tipi sayısının hücre başına düşen DNA miktarının kare köküyle arttığı bir kuvvet yasası ilişkisine işaret ediyor. Eğer toplam yapısal ve düzenleyici gen sayısının DNA miktarıyla orantılı olduğu varsayılırsa, hücre tipi sayısının gen sayısının karekök fonksiyonuyla arttığı kabul edilecektir. Çekici sayısı, gen başına K = 2 girdi düşen genom düzenleyici sistem modellerindeki tahmini model hücre tipi sayısına denk düşüyor.

KAVRAM ÇERÇEVESİ: BOOLE AĞLARINDA HÜCRE FARKLILAŞMASI

Bölümün bu üçüncü kısmında on binlerce, hatta yüz binlerce gen içeren entegre genom düzenleyici sistemlerin eşgüdümlü davranışlarını tanımlamak, analiz etmek ve yorumlamak için yeni bir kavram çerçevesi geliştirilecek. Bu ve bundan sonraki bölümde genetik düzenleyici sistem modelleri olarak bir kez daha Boole ağlarını ele alacağım ve geniş bir yelpazedeki bu ağ sınıflarını ya da topluluklarını özetleyeceğim. Biyolojik bilimlerden gelen birçok okur için bu aşina olmadıkları bir materyal olduğu için, neden bu modelleri seçtiğimi netleştirmem gerekiyor: Bir bölümü biyolojik açıdan hiç de inandırıcı olmayan, çok sayıda olası Boole ağı sınıfını tartışırken, dikkatimizi ağların *inşa gereksinimlerine* yönelteceğiz ve ontogenezin temelinde var olması gereken düzenli davranış dinamiklerinin kendiliğinden ortaya çıkışını bu çerçevede anlamaya çalışacağız. Nitekim, her bir genin az sayıda başka gen tarafından düzenlendiği ve bir kanalize edici fonksiyon tarafından yönetildiği gerçek genetik düzenleyici sistemlerdekine benzer bir lokal yapıya sahip olan model düzenleyici sistemlerde de, kendiliğinden böyle bir düzenin belirdiğini göreceğiz.

Bir Topluluk Teorisi Gereksinimi

Bakterilerde ve virüslerde, ayrıca ökaryotlarda nasıl düzenlendiği bilinen genlerin çoğunda doğrudan kontrolün yalnızca az sayıda düzenleyici girdi tarafından yapıldığını artık büyük ölçüde biliyoruz ve bu düzenlemenin ikili Boole idealleştirme temelinde bir kanalize edici Boole fonksiyonu tarafından gerçekleştirildiğini tahmin ediyoruz. Ayrıca, bir geni düzenleyen Boole fonksiyonunun bir başka genin davranışını tanımlayan fonksiyondan farklı olabileceği de açık. Nihai olarak da, sayıları 10 bin ile belki de 250 bin arasında değişen genlerin ve gen ürünlerinin, her bir genin aktivitesinin diğer bütün genlerle uyum içinde yürüyecek şekilde bir ağda örgütlenmesinin nasıl mümkün olduğunu anlamak istiyoruz. Ayrıca Bu sistemlerin nasıl evrildiğini de anlamak istiyoruz. Bu da, yeni yapısal ve düzenleyici lokuslar evrildikçe ve yeni düzenleyici bağlantılar oluştukça, eski bağlantılar çözüldükçe ve düzenlenen genler kendilerini düzenleyen girdilere farklı yanıt vermeye başlayıp, böylece gelişim programının mantığını değiştirdikçe, genom sistemlerinin davranışının nasıl değiştiğini anlamayı zorunlu kılıyor. Görüldüğü gibi, bu tür ağlardan birini anlamak yeterli değil; ağdaki değişikliklerin ağın davranışını nasıl değiştirdiğini açıklayan bir teorimizin de olması gerekiyor.

Nasıl ilerlemek daha yararlı olabilir? Kuşkusuz öncelikle gen düzenlemesinin moleküler mekanizmalarını ortaya çıkarmaya devam edebiliriz. İkincisi, yukarıda betimlenen türde bir düzenleyici ağın ufak çaplı lokal niteliklerini keşfedebiliriz. Kararlılığımızı sürdürerek, düzenleyici mimari yapının belli

bölgelerinde yama tarzında bazı özellikler keşfedebiliriz. Nitekim, artık *cis*–etkili lokusların klonlanması ve *trans* eylemle baskılama yapabilen baskılayıcı mutantlar olan *trans*–etkili bileşenlerin saptanması türünden yöntemlerle hem akış yukarı hem de akış yönündeki düzenleyici zincirleme olayların incelenmesine dönük öneriler giderek olgunlaşıyor. Günümüzde bu gibi deneysel çalışmaların yapılabilmesi sözcüğün gerçek anlamıyla harika. Ama her bir aşamada elde ettiğimiz sonuçları temel alarak, 100 bin kadar geni kapsayan entegre bir sistemin genel örgütlenmesini ve davranışını açıklayacak hipotezler oluşturmaya başlamak isteyeceğiz. O aşamada kendimize ne tür sorular sormamız gerektiği konusunda net olmak zorundayız.

Eğer genom sistemi konusunda bildiklerimiz, gen başına düşen girdi sayısı, kanalize edici fonksiyon kullanma ve belki de yama tarzında lokal zincirleme olaylar ve küçük bazı geri bildirim döngüleri türünden bir dizi ufak çapta özellikse, o zaman bu lokal özellikler temelinde, her biri bu lokal özelliklerle kısıtlanmış bütün büyük çaplı düzenleyici sistemleri kapsayan topluluğu incelemek mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Aslında bu topluluk, mümkün olan geniş çaplı genom sistemleri konusunda bilinen lokal özellikler temelinde türetebileceğimiz bütün tahminlerimizi kapsıyor. Bu da bizi kaçınılmaz bir biçimde topluluk üyelerinin geniş çaplı *tipik* niteliklerini, bugüne kadar keşfettiğimiz ve topluluğu oluşturmak üzere kullandığımız lokal özellikler temelinde genom sistemlerinde bulmayı umduğumuz geniş çaplı özelliklere ilişkin güncel en güçlü tahminler olarak ele almak gerektiği noktasına götürüyor. On birinci bölümde vurgulandığı gibi, tipik topluluk üyelerinin bütüne özgü ortak özellikleri bu duruma uygun düşen *sıfır hipotezini* oluşturuyor. Dış güçler yoksa ve bilinen lokal özellikler temelinde doğru topluluğu oluşturduysak, sıfır hipotezi bize genom sistemlerinde beklenen özellikleri verecektir. Kuşkusuz seçilim akla ilk gelen dış güç; bu bölümün kalan kısmında ve on üçüncü bölümde, daha önce üçüncü ve beşinci bölümlerde tartıştığımız seçilimin genom düzenleyici sistemler üzerindeki etkileri konusunu yeniden ele alacağız.

Topluluk Yaklaşımının Metodolojik, Epistemolojik ve Ontolojik Sonuçları

Bilim insanları çoğu zaman felsefeden kaçınma eğilimi gösterirler. Bununla birlikte, bir genom sisteminin sürekli devam eden seçilim ve sürüklenme sürecindeki entegre davranışını anlama görevi, biyolojik bilimlerin bu boyutuna farklı yaklaşmayı başarmamızı da gerektirebilir. Önce bir metodolojik mesele var. Kısa süre içinde 100 bin genden ve bu genlerin birbirleriyle etkileşen ürünlerinden oluşan bir genom sisteminin bütününü ayrıntılı olarak analiz edebilme olasılığımız düşük. Birkaç düzine geni olan bakteriyofaj lambdanın analizi birçok kişinin yıllarca çalışmasını gerektirdi. Bu güçlüğün mizahını yapan Manfred Eigen çalışma biriminin doktora tezi olduğunu söylüyor. Bütün ayrın-

tılar açıklığa kavuşturulana kadar böyle nice birim çaba harcanacak. Kaba indirgemeci yaklaşım ya bütünüyle başarısız sonuç verecektir ya da çok yavaş bir yöntem olduğu görülecektir. Dolayısıyla, karma bir metodoloji benimseyerek, lokal özellikleri keşfetmek, bilinen bu özelliklere sahip olan genom sistemleri topluluğunu analiz etmek ve topluluk üyelerinin bu temelde öngörülen özelliklerini kullanarak hücre farklılaşması ve ontogenezin büyük ve küçük ölçekli özelliklerini tahmin etmeye çalışmaktan başka bir yolumuz olmadığı kanısındayım. Ancak buna karşın, herhangi bir topluluk teorisini kullanır kullanmaz yeni bir düşünce tarzını benimsemek zorunda kalıyoruz, çünkü bir topluluk teorisiyle ulaşılabilecek yanıtların istatistiksel dağılımlar olması kaçınılmaz. Hiçbir topluluk teorisinden A geninin B genini düzenlediğini saptaması beklenemez. Bu durumda da niteliklerin ortalamalarını ve varyanslarını elde etmeyi ve özgül olgular yerine gelişimin nitel yönlerini anlamayı umabiliriz. Dolayısıyla, bir topluluk teorisini test etmek ve geliştirmek için, beklenen dağılımları test etmek, bu yetmezse de lokal ve daha geniş özelliklerini daha iyi anlamaya çalışarak topluluğu geliştirmeye çalışmak ya da seçilim gibi dış güçlerin sıfır hipotezi çerçevesindeki öngörülerimizle karşılaştırarak bunların gözlemlediğimiz özellikleri nasıl değiştirdiğini anlamaya çalışmak durumundayız.

Topluluk yaklaşımıyla ilgili bu gibi metodolojik özellikler hemen epistemolojik bazı meseleleri akla getiriyor. Pratikte soy içi üremiş bir ökaryotta genom düzenleyici sistemin bütün ayrıntılarını saptamak hiçbir zaman mümkün olmayabilir. Bunu başarsak bile, genom akışkanlığı, komşu organizmalardaki, kardeş türlerdeki, vb düzenleyici sistem biz onlara yetişemeden çok daha hızlı bizden uzaklaşmalarına yol açacaktır. Kısacası uygulamada karşımıza çıkacak epistemolojik mesele, tam bir analiz yapma indirgemeci hayalimizi hiçbir zaman gerçekleştirememek, ama yine de bu sistemlerin nasıl çalıştığını kavramak istemeye devam etmek olabilir. Topluluk teorisi böyle bir kavrayış için umut verici bir yaklaşım. Bilinen lokal niteliklerden kalkınarak tipik üyelerinde farklılaşma ve ontogenezde saptanan niteliklerin çoğu bulunan bir topluluğa ulaşmak ne ölçüde mümkünse, o ölçüde de bu nitelikler genom sisteminin ayrıntıları tarafından belirlenen özellikler olmayacaktır. Dolayısıyla, pekâlâ bu nitelikleri, bunların neden incelediğimiz topluluğun özellikleri olduğunu anlayarak *açıklayabiliriz*. Nitekim, bu gibi toplulukların tipik özellikleri bu yeni istatistiksel mekanik türünün gözlemlenebilen yeni "makroskopik" nitelikleri olarak beliriyor.

Biyolojide aynı sorunlar genom düzenleyici sistemler dışındaki düzeylerde de karşımıza çıkıyor. Örneğin, bağışıklık sistemini anlamak istiyoruz. Bağışıklık yanıtı B hücresi ağının ve T hücresi ağının entegre eylemine bağlı ve bunlara antiidyotip ağının eylemi de ekleniyor (Jerne 1974, 1984; Kaufman, Urbain ve Thomas 1985; Kaufman ve Thomas 1987; deBoer 1988; Hoffman, Kion vd. 1988; Kaufman 1988; Perelson 1988; Sieburg 1988). Ama her bir organizmada yapı ve işleyiş mantığı benzersiz olan bir bağışıklık ağı var. Bunun bir nedeni

organizmadaki bağışıklık dağarcığının genetik olarak benzersiz olması, ama ayrıca ağın yapısı ve işleyiş mantığı antijen öyküsüne ve bağışıklık yanıtının olgunlaşma sürecine bağlı olarak da değişiyor. Her bir organizmadaki bağışıklık ağının bağlantıları ve lokal işleyiş mantığı hızla değiştiği halde, bu gibi sistemlerin entegre davranışını açıklayan teorilere ihtiyacımız var. Göründüğü kadarıyla bu alanda tek başına kaba indirgemecilikle sonuç alınması mümkün değil: Herhangi bir bağışıklık ağında anti–idyotip bağlantılardaki ve dağarcığın ifade edilişindeki ufak tefek farklılaşmaların dinamikleri nasıl değiştireceğini de bilmemiz gerekiyor. Bağışıklık ağı sınıflarının bütününe ait bir tür topluluk teorisi kaçınılmaz bir zorunluluk gibi görünüyor. Bir kez daha, bu toplulukların genel özellikleri, söz konusu teori tarafından açıklanabilecek gözlemlenebilir makroskopik nitelikler olarak beliriyor.

Epistemolojik mesele bizi ontolojik bir soruya götürüyor. Bir genom sistemleri topluluğunun üyesi olmak belli bir yelpazede sıralanmış özelliklerin ortaya çıkışını güvence altına alıyorsa, o zaman bu özelliklerin evrimsel kökenini açıklamak için evrim sürecinde bu topluluğun ortaya çıkışını açıklamak yeterli olabilir. Bu nedenle, ontogenezde gördüklerimizin çoğunu, düşük bir bağlantısallık düzeyiyle ve kanalize edici fonksiyonların kullanılmasıyla ayırt edilen bir genom sistemleri topluluğunun üyesi olma üzerinden açıklayabileceğimizi göstermeye çalışacağım. Eğer bu doğruysa, bu gibi düzenleyici sistem sınıflarının geniş bir yelpazede yer alan niteliklerini açıklamak için, bu sınıfların evrim sürecini açıklamak yeterli olacaktır. Ve tekrar tekrar belirtildiği gibi, eğer bütüne özgü bu niteliklerden seçilim ya da sürüklenmeyle kaçınmanın mümkün olmadığını gösterebilirsek, o zaman organizmalarda bu ortak özelliklerin yaygınlık nedeni aynı soydan gelmeleri değil, yaygın bir topluluğun üyesi olmalarıdır diyebileceğiz.

Kendiliğinden Örgütlenme ve Seçilim Arasındaki Evlilik: Seçilim İşe Yarayan Topluluğu Sürdürüyor

Ontolojik mesele kendiliğinden örgütlenmeyle seçilim arasındaki evlilik konusu. Seçilim araştırılan topluluğu evrim sürecinde kısıtlıyor. Beşinci bölümde düzenli dinamiklerin ortaya çıkma koşullarını saptadık; düzen ağda değişmeden kalan donmuş bir bileşenin perkolasyonunu gerektiriyordu. Üç çeşit davranış saptamıştık: "katı," "sıvı" ve "gaz"; bunlardan katı değişmeden kalan donmuş hallere, gaz ise kaotik dinamiklere denk düşüyordu. Bunlar arasında da bu ağların en çapraşık davranışlarına denk düşen, en karmaşık "hesap işlemlerinin" gerçekleşebildiği sıvı interfaz vardı. aşağıdaki tartışmayı şimdiden özetlersek, genom sistemlerinin kaosun eşiğine yakın katı rejimde asılı kaldığı, ama bunun rastlantısal bir konum olmadığı izlenimi ediniyoruz. En inandırıcı hipotez asılı kalma halini seçilimin sağlaması. Böylece kendiliğinden örgütlenmeyle seçilim arasında gerçekleşen doğal evlilik önce neredeyse sıvı olan

rejimlerdeki karmaşık sistemlerin doğasında güçlü bir düzen olduğunu keşfediyor, ardından da bu topluluğun üyesi olmak ve bu üyeliği sürdürebilmek için seçilime başvuruyor. Bu yararlı topluluğun genel özellikleri ontogenezin neredeyse evrensel ayırt edici nitelikleri olarak beliriyor.

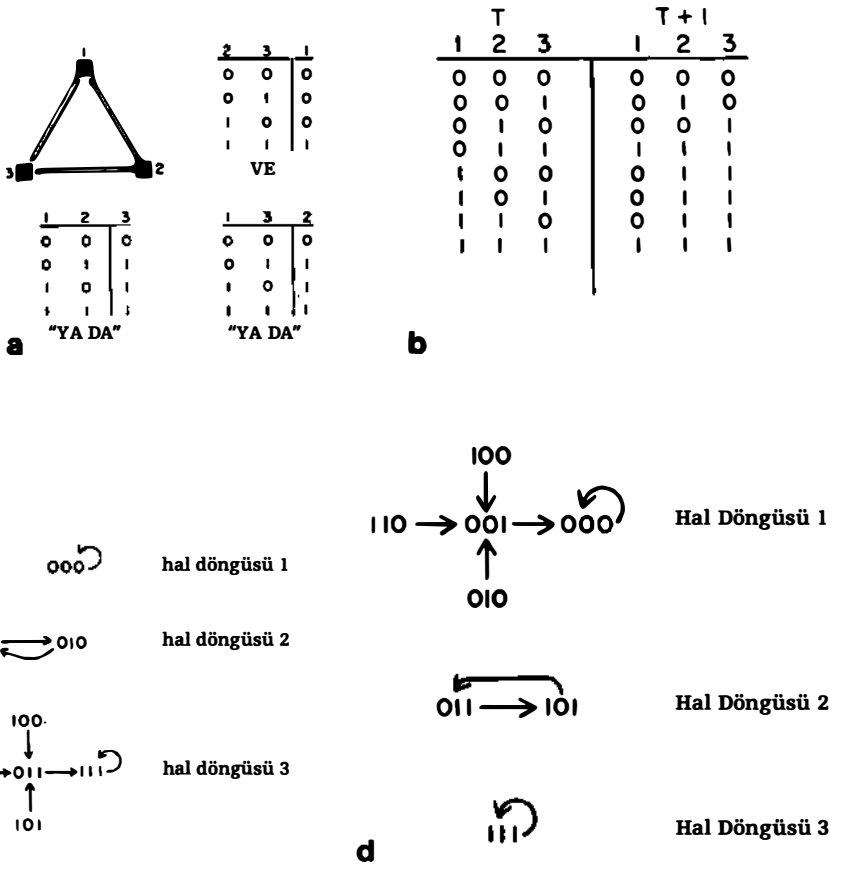
Genom Düzenleyici Sistemlerin Mantıksal İskeletleri Olarak Düzenleyici Boole Ağları

Bir kez daha üç açık–kapalı geni olan küçük bir Boole ağını inceleyelim (Şekil 12.8*a*). Her bir genin diğer iki genden düzenleyici girdiler aldığını varsayıyorum. Gen 1 "Ve" Boole fonksiyonu tarafından yönetiliyor ve yalnızca belli anda gen 2 ve 3 aktifse bir sonraki anda da kendisi aktifleşiyor. Gen 2 ve 3'ün ikisi de "Ya da" Boole fonksiyonuyla yönetiliyorlar, bunun sonucunda da belli anda düzenleyici girdilerin ikisinden biri ya da ikisi birden aktifse bir sonraki anda kendileri de aktifleşiyorlar (Şekil 12.8*a*). Şekil 12.8*b*'de bu kurallar yeniden yazılıyor. Üç genle mümkün olan 2^3 aktivite kombinasyonunun her biri, ağın bir *haline* denk düşüyor. Her bir hal de belli bir anda bütün genlerin kendi düzenleyici girdi değerlerini gözden geçirmesine ve hemen ardından duruma uygun bir sonraki aktiviteye geçmesine yol açıyor. Böylece, her bir anda sistem bir halden bir sonraki özgün hale geçiyor. Birbirini izleyen anlarda sistem *yörünge* adı verilen ardışık hallerden geçiyor. Şekil 12.8*c*'de bu yörüngeler gösteriliyor.

Belirleyici önem taşıyan ilk nokta şu: Sonlu sayıda hal olduğu için sistemin daha önce karşılaştığı bir hale geçmesi gerekiyor; bundan sonra, sistem belirlenimci olduğu ve bir halden her zaman bir sonraki aynı hale geçmesi gerektiği için, sistem tekrar tekrar bu *hal döngüsü* içinde dönüp duruyor. Dolayısıyla, hal döngülerinin her biri bu dinamik sistemin çekicilerini oluşturuyor ve bir hal döngüsüne akan ya da onun üzerinde yer alan haller kümesi söz konusu hal döngüsü çekicisinin çekim havzasını oluşturuyor. Hal döngüsünün çekici olarak nitelendirilmesinin nedeni, çekim havzasındaki bütün hallerden geçen yörüngeleri kendisine "çekmesi". Ayrıca hal döngüleri genom sisteminin "asimptotik," ya da "uzun dönemli" davranış süreci, çünkü sistem sonunda bir hal döngüsüne ulaşıyor ve bir dış tedirgenmeye maruz kalmadığı sürece sonsuza kadar bu döngü etrafında dönüp duruyor.

Bir hal döngüsünün uzunluğu, sürekli kendine dönüşen bir kalıcı hal olan 1 birimle 2^N'e kadar değişebiliyor. İkinci durumda bütün haller sistemin sürekli tekrarladığı bir döngü üzerinde yer alıyor.

Böyle bir ağda hiç değilse bir hal döngüsü çekicisi olması gerekiyor, ama her biri kendi çekim havzasından beslenen birden fazla hal döngüsü çekicisi de olabiliyor. Ve artık anlaşılacağı gibi, her bir hal ya bir hal döngüsü üzerinde yer alıyor ya da ona doğru akıyor. Bu da bir sistemdeki hal döngüsünün ya da hal döngülerinin o sistemin dinamik çekicileri olduğunu, çekim havzalarının da hal uzayını aralarında paylaştıklarını gösteriyor. Şekil 12.8*c*'de üç genli sis-



Şekil **12.8** *(a) Her biri diğer ikisinin girdisini oluşturan üç ikili öğesi bulunan bir Boole ağının bağlantı şeması. Öğelerden biri "Ve" Boole fonksiyonuyla, diğer ikisi de "Ya da" fonksiyonuyla yönetiliyor. (b) Ağın t zamandaki $2^3 = 8$ hallerinin hepsinde her bir öğenin bir sonraki t + 1 anında yaptığı aktiviteyi göstermek üzere (a)'daki Boole kurallarının yeniden yazılmış durumu. Soldan sağa doğru okunduğunda bu şekil her bir halin bir sonraki halini veriyor. (c) (a) ve (b)'deki otonom Boole ağlarının, yörüngeler boyunca oklarla birbirine bağlanmış ardışık haller arasındaki hal geçişlerini göstererek oluşturulmuş hal geçişi grafi ya da davranış alanı. Bu sistemde üç hal döngüsü var. İkisi (000) ve (111) kalıcı halleri; üçüncüsü ise iki hali olan bir döngü. Dikkat ederseniz, (111)'in tek Hamming birimi tedirgenmelerinin hepsi –[örneğin, (110), (101) ya da (011)]– karşısında kararlı olduğunu, buna karşılık (000)'ın bu tedirgenmelerin hepsi karşısında kararsız olduğunu görüyoruz. (d) İkinci öğeyi yöneten kuralı "Ya da"dan "Ve"ye değiştirmenin sonuçları. Bu mutasyon bazı hal döngüsü çekicilerinin ve eski çekicilerle bağlantılı çekim havzalarının değişmesine yol açıyor. Bu durumda (000) ve (111) kalıcı hal çekicileri olarak kalıyor, (000) bütün tek birim tedirgenmeleri karşısında kararlı olurken, (111) bütün tek birim tedirgenmeleri karşısında kararsızlaşıyor.*

temimizde üç hal döngüsü bulunduğu görülüyor. Ve bunların her biri, genom sistemi modelinin bütününde yinelemeli asimptotik ayrık gen ifadesi örüntü seçeneklerinden birini oluşturuyor. Kendi haline bırakıldığında, sistem sonunda hal döngüsü çekicilerinden birine yerleşiyor ve orada kalıyor.

Ana Yorum: Hücre Tipleri Birer Çekicidir

Bu tür genom modelleri konusunda merkezi önemde tek bir yorum yapacağım: Genom sisteminin davranış dinamiklerinde *her bir hücre tipi bir hal döngüsü çekicisine* denk düşüyor. Değerlendirilmesi gereken ilk soru bu yorumun anlamlı olup olmadığı. İki gen ifadesi örüntüsü sınıfı arasından ayrım yapmış oluyoruz: *geçici* ve *yinelenen asimptotik*. Bu durumda ökaryotik bir genom sisteminin açık–kapalı hal idealleştirmesindeki 100 bin gen arasında mümkün olan $2^{100.000}$ gen ifadesi örüntülerinin *hepsi* hücre tipi sayılmıyor. Bunun yerine, yalnızca genomda yinelemeli asimptotik davranış örüntüleri olanlar hücre tipi sayılıyor. Dikkat ederseniz bu belirlemelerin ilk sonuçlarından biri bütün hücre tiplerinin *kesintili* bir şekilde birbirinden farklı olması. Çekicilerin farklı çekim havzaları var ve bunlar arasında *kademeli geçişler yok.*

Yorumum ikinci bir açıdan da akla uygun görünüyor. Hücre tipleri kısıtlanmış ve göründüğü kadarıyla kararlı, yinelemeli gen ifadesi örüntüleri. Ve bir çekicide yalnızca bir hal alt grubu var olabileceği için, çekiciler tam da böyle kısıtlanabilen bir dinamik nesne türü. Her çekiciyi besleyen belli bir çekim havzası olduğu için, çekicilerin tedirgenmeler karşısında hayli kararlı olması beklenecektir. Bu nedenle, sistem belli bir çekiciden çekicinin havzasına doğru tedirgenmeye uğrarsa, yine aynı çekiciye geri dönecektir. Çekim havzalarını oluşturan belli bir hacimdeki haller kümesinin içinde yer alan küçük çekiciler, homeostazi sergileyen kararlı doğal bir sistem tablosuna denk düşüyor. Tedirgenmeye uğramış hücrelerin, olası birçok kimyasal tedirgenmeden sonra homeostatik bir adımla önceki gen aktivitesi örüntülerine geri dönmeleri hücre tiplerinin çoğunun temel niteliklerinden biri olabilir.

Hücre tiplerinin çekiciler olduğu görüşü kesinleştirilmiş bir olgu değil, henüz yalnızca bir hipotez. Birazdan bu yeni bakış açısının akla getirdiği ilk sonuçları tartışacağım. Ama önce dile getirilebilecek bazı kaygıları ve itirazları ele almakta yarar var. Birinci kaygı nedeni bunun alışkın olmadığımız bir önerme olması. Gelişim biyolojisi alanında çalışan bilim insanları genetik devreler ve birbirlerini açıp kapatan gen zincirleri konularını gayet iyi tanıyorlar. *Drosophila*'daki politen kromozomlarda gözlemlenen zincirleme puflaşmalar bu örneklerden yalnızca biri. Buna karşılık aynı anda *bütün* genlerin davranışı üzerine kafa yorma ve onların hal uzayındaki açılıp kapanmalar sırasında izledikleri yörüngelerin izini sürme fikri alışılmış bir yaklaşım olmaktan hayli uzak. Oysa bu hal uzayı betimlemesi genom sistemindeki yörüngeleri tam olarak betimleyebilmenin en doğal yolundan başka bir şey değil. Geçici yörüngeler

geçici zincirleme olayları saptamaya olanak veriyor. Çekiciler ise genom dinamiklerinin sonunda hal uzayında takılıp kaldığı nihai bölgeleri betimliyor.

Bir ya da birden çok kalıcı hal davranışı gösterebilen kimyasal sistemlere alışık olduğumuz halde, bu kalıcı halin kendisini çevreleyen çekim havzasından beslenen bir noktasal çekici olduğu fikrine o kadar aşina değiliz. Oysa bütün genlerin eşzamanlı olarak aktivitelerini değiştirmesi ve hal uzayı boyunca gezinen hal yörüngeleri imgesi karşısında kendimizi rahat hissettiğimiz anda, doğal olarak hemen çekicilerle bu çekicileri besleyen yollar üzerindeki geçici haller arasında ayrım yapacağız. Bunlar ister kalıcı haller olsun, ister salınımlar ya da hatta kaotik rejimler olsun, çekiciler genom sistemindeki yegane *ısrarcı* davranışlar. Bu nedenle de varlıklarını ısrarla devam ettiren hücre tiplerini geçici haller olarak değil, çekiciler olarak nitelendirmemiz çok doğal.

Bu bölümün giriş kısmında belirttiğimiz gibi, hücre tiplerinin çekiciler olduğu hipotezi belli koşullarda bize kendini neredeyse zorla kabul ettiriyor. Örneğin, erişkin bir organizmada birçok doku, çoğalan bir kök hücre popülasyonunun varlığı sayesinde devamlılığını sürdürüyor. Bazı bölünmelerde bir kök hücreden hem bir yavru kök hücre hem de bir sonraki hale farklılaşan ikinci bir yavru doğabiliyor. Kök hücre popülasyonları yüzlerce hücre bölünmesi boyunca varlığını sürdürdüğüne göre, bu hücre tipleri yinelenen ısrarcı haller olmalı. Aynı şekilde, çok sayıda metazoa ve metafit hücresi *in vitro* çoğaltılabiliyor ve *in vivo* halinden farklı olan ya da olmayan ayırt edici nitelikte ısrarcı farklılaşmış bir halini sürdürdüğü görülebiliyor. Böyle hücre tiplerinin yüzlerce bölünme boyunca kararlı bir şekilde varlıklarını sürdürebilmeleri, bize bir kez daha yinelemeli kararlı bir gen ifadesi örüntüsünün neredeyse bir zorunluluk olduğunu gösteriyor. Daha sonra ayrıntılı olarak ele alınacağı gibi, benzeri örneklere *Drosophila melanogaster*'e ait "imago diski" dokularında da rastlıyoruz; bu çalışmalarda birkaç yıl boyunca erişkin sineğin batın bölgesine dizisel aktarımla yerleştirilen hücrelerin kalıtsal adanmışlıklarını bu kültürlerde sürdürdükleri ve sonunda ekdizon ile karşılaşınca nihai farklılaşmayla bu kalıtsal adanmışlığın erişkindeki ilgili kütikül yapı şeklinde ifade edildiği bildiriliyor (Hadorn 1966; Nothiger 1972; Nothiger ve Gehring 1973; Gehring 1976).

Embriyogenez sırasında dallanan farklılaşma yollarında beliren bazı hücre tipleri geçici olabilir. Bu tipler bir çekiciye doğru akan geçici yörüngelerden başka bir şey olmayabilir. Bununla birlikte, bu geçici hücre tiplerinin çoğu aslında daha büyük bir olasılıkla *geçici çekiciler*; kaldı ki bunlar gerçek genom sistemlerinde farklı moleküler değişkenlerin konsantrasyon ya da aktivite değişikliklerini farklı doğal zaman ölçeklerinde yaşamalarına bağlı bir olgu da olabilir. Bazı mRNA dizilerinin ve proteinlerin yarı ömürleri uzun, diğer bazılarınınsa kısa olabilir. Zaman ölçeklerindeki heterojenlik Boole ağı modellerinde temel alınan, daha basit senkron güncelleme tablosunu karmaşıklaştırıyor. Genellikle bu sistemlerde yavaş değişkenler hızlı değişkenleri kapsayan alt sistemin parametreleri olarak düşünülebilir. Hızlı değişkenler hızla kendi

çekicilerinde sonlanırlar, oysa yavaş değişkenler değişirken bu çekicilerin hal uzayındaki konumu yavaş yavaş değişebileceği gibi, ansızın dallanıp iki çekiciye bölünmesi de mümkün olabilir. Zaman ölçeklerindeki heterojenlik, hücre farklılaşmasını anlamak açısından da önemli. Sunacağım senkron Boole ağlarını temel alan tabloda her bir çekici bir hücre tipini temsil ediyor. Bu durumda farklılaşma bir dış tedirgenmenin etkisiyle bir çekiciden bir diğer çekiciye geçişe denk düşüyor. Zaman ölçeklerinin heterojenliğini temel alan daha gelişmiş bir teoride, gelişim sürecinde dallanan yollarda ilerleyen hücreler bazen daha hızlı değişkenlerin çekicileri olabilir ve daha yavaş değişkenler kendi hızlarında değişirken, bunlar değişip dallanarak farklı hızlı değişken çekicilerine dönüşebilirler. Bu durumda böyle dallanan yollardaki farklılaşmalar hem dış etkenlerin yol açtığı tedirgenmelere hem de her bir hücrenin içsel niteliği olan yavaş değişkenlerdeki tedrici değişikliğe verilen yanıtlar olabilecektir. Bu çerçevede, görece basit teoriyle daha gelişmiş teori arasındaki ilişki, her bir hücre tipinin farklılaşarak dönüşebileceği hücre tipi sayıları arasındaki benzerlik şeklinde karşımıza çıkabilir.

Bir başka sorun daha var. Belli bir organizmanın gelişim sürecinde özgül bir genin şu ya da bu şekilde silindiğini ya da kalıtsal olarak inaktif kılındığını farz edelim. Bu değişiklik tek başına dinamik genom sistemini etkileyecek ve aktif ya da inaktif olmakta serbest olan geride kalan genlerin davranışlarında değişikliğe yol açacaktır. Bu değişmiş sistemde yine çekiciler bulunacak; belki bunlar ilk sistemdekilerden farklı olacaktır. Doğal olarak bu çekicileri hücre tipi olarak düşünmeye devam edebiliriz, ama artık eklenen yeni bir düzenleyici sürecin düzenleyici genom sistemini geri dönüşsüz bir şekilde değiştirdiğini, yeni hücre tipi çekicileriyle değişik bir versiyonla karşı karşıya olduğumuzu gözden kaçırmamamız gerekiyor. Bu durumda gelişim sürecinin bütününde bu gibi geri dönüşsüz değişikliklerin nasıl kontrol altında tutulacağını ve farklı hücre soylarında her bir farklılaşan genom sistemi versiyonlarının önündeki davranış seçeneklerini açıklayan bir teoriye ihtiyacımız olacaktır. Dolayısıyla, bu sorunları özgül genlerin geri dönüşsüz aktivasyonu ya da inaktivasyonu olarak ele alırken, genom sisteminin kalan kısmının dinamik davranışlarını ve çekicilerini de analiz etmemiz gerekecektir. Kısacası, gelişim süreci ve hücre tipleri burada tartıştığımız en basit çekicilerden çok daha karmaşık olabilir, ama birincilerin temel özellikleri arasında ikincilerin de bulunduğu neredeyse kesin.

Bu Çerçevede Hücresel Farklılaşmanın Doğal Nitelikleri

Çekiciyi bir hücre tipi birer olarak nitelendirdiğimize göre, bir takım niteliklerin doğal olarak ifade edileceği çerçeveyi oluşturmuş oluyoruz:

1. Çekici bir hücre tipiyse, o zaman bir çekicide kaç halin var olabileceğini, bir başka deyişle her bir hücre tipinde gen ifadesi örüntüsünün ne

ölçüde kısıtlı olduğunu bilmek isteyeceğiz. Mümkün olan 2^N gen ifadesi örüntüsüyle karşılaştırıldığında, bunlar küçük çekiciler mi?

2. Genlerin açılıp kapanması zaman alıcı bir süreç. Genom sisteminin bir hücre tipi çekicisinde döngüsünü tamamlaması ne kadar sürede mümkün oluyor? Yine bunlar küçük çekiciler mi?
3. Her bir hal döngüsü bir hücre tipiyse, genomda yalnızca belli sayıda farklı hal döngüsü çekicisi olabilir ve bunlar genom dağarcığındaki farklı hücre tiplerini oluşturur. Peki kaç hücre tipi var?
4. Farklı çekiciler farklı hücre tipleriyse, bunlardaki gen ifadesi örüntüleri ne ölçüde birbirine benziyor? Bütün hücre tiplerinde aktif olan ortak bir gen öbeği var mı? Bu öbeğin dışındaki gen aktiviteleri açısından hücre tipleri arasında bazı farklılıklar mı var?
5. Çekici bir hücre tipiyse, o zaman hücrenin kimyasal ortamındaki şansa bağlı dalgalanmalar sonucunda bir ya da birkaç gen geçici olarak eski haline dönerse, söz konusu hücre tipi kararlılığını ne ölçüde sürdürebilir? Örneğin, Şekil 12.8'deki küçük genom ağında üç hücre tipi var. Dikkat ederseniz modeldeki birinci hücre tipi –yani birinci hal döngüsü– herhangi bir genin aktivitesinin geçici olarak eski haline geri dönmesi karşısında ya ikinci hal döngüsüne ya da üçüncü hal döngüsüne geçiyor. Bir başka ifadeyle, modeldeki birinci hücre tipinin küçük tedirgenmeler karşısında kararsız olduğunu görüyoruz. Buna karşılık, herhangi bir genin aktivitesinin eski haline geri dönmesi karşısında üçüncü hal döngüsünün kararlılığını koruduğunu görüyoruz. Bu tedirgenmelerin her birinden sonra, sistem geriye dönüp üçüncü hal döngüsüne geçiyor.
6. Çekici bir hücre tipiyse, o zaman farklılaşmayı bir çekiciden diğerine geçiş olarak ele almamız gerekiyor. Bu geçiş ya gen ürünlerinin ya da diğer düzenleyici değişkenlerin yavru hücrelere asimetrik dağılımı sonucunda gerçekleşebileceği gibi, dış etkenlere bağlı da olabilir. Böyle bir indükleyici uyaranın (örneğin bir hormonun) doğrudan etkileyebileceği minimal gen sayısı bir. Eğer her bir genin aktivitesi böyle bir uyaranla geçici olarak geriye dönebiliyorsa, bir hücre tipi doğrudan kaç hücre tipine farklılaşabilir? Tabloya dıştan baktığımızda, kendi havzası içine yerleşmiş belli bir çekici hücre tipine yakın kaç çekim havzası var? Örneğin, Şekil 12.8'deki genetik ağda birinci hücre tipi tek bir genin aktivitesini değiştirerek doğrudan ikinci hücre tipine ya da üçüncü hücre tipine farklılaşabiliyor. İkinci hücre tipi de tek bir genin aktivitesini uygun zamanda geriye döndürerek farklılaşıp birinci ya da üçüncü hücre tipine dönüşebiliyor. Üçüncü hücre tipi ise geri dönüşsüz olarak kilitleniyor ve tek gen aktivitelerindeki geçici geri dönüşler karşısında aynı hücre olarak kalmaya devam ediyor.
7. Eğer bir hücre tipi doğrudan bir takım alt hücre tiplerine farklılaşabiliyorsa, ilk hücre tipi dallanan yollarda tekrar tekrar farklılaşarak

genom dağarcığındaki kaç hücre tipinde sonlanabilir? Genom dağarcığındaki diğer bütün hücre tiplerine ulaşabilen hiç değilse bir hücre var mı? Böyle bir hücre tipinin, dallanan farklılaşmalarla diğer bütün hücre tiplerine ulaşabilen zigot olduğunu söyleyebiliriz. Eğer hiçbir hücre tipi gerçekleşmesi mümkün olan diğer bütün hücre tiplerine ulaşamıyorsa, ulaşılamayan hücre tiplerinin varlığı bize ontogenez konusunda neler söyleyebilir?

8. Örneğin, tek bir genin aktivitesi bir hormon sinyaliyle geçici olarak değiştirilirse, çığ şekildeki değişikliklerle akış yönünde kaç genin aktivitelerinde değişim gerçekleşir? Bu etki kaç adımda yayılabilir? Ağdaki genlerin bu niteliklerinin ortalama ve varyans değerleri ne olacaktır?
9. Tek bir gen silinir, tek bir düzenleyici bağlantı değiştirilir ya da tek bir Boole kuralında değişiklik yapılırsa, akış yönünde ortalama kaç genin davranışlarında değişiklikler gerçekleşebilir? Kaç hücre tipi çekicisi değişecektir? Bazı hücre tiplerinin adeta yok olması ve mevcut diğer çekicilerde sonlanan geçici gen aktivitesi örüntüleri haline gelmesi, ortaya çıkan mutantın hücreleri yine normal hücre tiplerine farklılaştırması ama bunu kural dışı bir yoldan gerçekleştirmesi mümkün mü mi? Örneğin, Şekil 12.8*d*'de ikinci geni düzenleyen kuralın "Ya da" yerine "Ve"'ye dönüşmesinin sonuçlarını gösteriyorum. Bunun ortaya çıkardığı çekim havzalarında aynı hücre tipleri (1 ve 3) var, ama dikkat ederseniz bu kez birinci hücre tipi geniş çekim havzasının merkezinde yer alıyor ve herhangi bir gendeki geçici değişiklik karşısında kararlılığını koruyor, buna karşılık üçüncü genin bu tür herhangi bir tedirgenme karşısında artık kararsızlaştığını görüyoruz. Şekil 12.8*a*'da gördüğümüz, küçük bir genom tarafından düzenlenen gelişmekte olan sistemde her seferinde tek bir gen aktivitesi tersine döndürülerek zaman zaman ısrarlı değişikliklere maruz bırakılırsa, bir süre sonra birinci hücre tipi yok olacak, üçüncü hücre tipi varlığını sürdürecektir. Oysa "Ya da" kuralını "Ve" kuralıyla değiştiren mutasyon, üç hücre tipinin giderek ortadan kalkmasına ve birinci hücre tipinin varlığını sürdürmesine yol açacaktır. Görüldüğü gibi, mutasyon hücre tiplerine dokunmuyor, ama bunlar arasındaki farklılaşma yollarını değiştiriyor.

Tahmin edeceğimiz gibi, bu listeyle yalnızca doğal olarak karşımıza çıkabilecek soruları belirlemeye başlıyoruz. Yine doğal olarak, bu sorulara verilecek yanıtlarda incelenen genom düzenleyici sistemler topluluğunun özgül nitelikleri belirleyici önem taşıyacak. Dolayısıyla, bunu izleyen temel görevimiz çeşitli genom sistemi topluluklarında beklenen davranışları araştırmak olacak. Amacımız, *karmaşık düzenleyici sistemlerde doğal olarak ortaya çıkan düzenli niteliklerin temellerini oluşturan koşulları anlamak.*

GENETİK DÜZENLEYİCİ SİSTEM TOPLULUKLARININ GENEL NİTELİKLERİ

Şimdi de farklı topluluklardan genetik düzenleyici sistemlerin niteliklerini tartışmak istiyorum. Bunu yaparken beşinci bölümde ele aldığımız ayrıntılı Boole ağları tartışmasının başlıca noktalarına yeniden değineceğim. Vardığımız ilk önemli sonucu hatırlayalım: Rastgele bağlantılı Boole ağlarında, yani yoğun biçimde düzensiz sistem örnekleri olan paralel–işlemli sistemlerde, başlıca üç davranış rejimi gözlemliyoruz; bunlar düzenli, kaotik ve karmaşık rejimler.

Düzenli rejimdeki ağın, her biri sabit bir 1 ya da 0 aktivite halindeki genleri kapsayan bir bileşeni donmuş bir ağ alt grubu olarak perkolasyonla ağ boyunca ilerliyor ve arkasında işlevsel açıdan birbirinden yalıtılmış gen adaları bırakıyor; bu adalar karmaşık yollardan açılıp kapanabiliyorlar, ama donmuş bileşen aracılığıyla birbirleriyle iletişim kuramıyorlar. Çekicilerin sayısı az, küçük çaplı ve kararlı haldeler. Tek tek genlerin aktivitelerindeki değişiklikler genellikle diğer genlerin aktivitelerinin değişmesine yol açan geniş çaplı zincirleme olaylara yol açmıyor. Bir başka ifadeyle, genellikle hasar işlevsel açıdan yalıtılmış bir donmamış gen adasının dışına yayılmıyor. Dahası, mutasyon sonucunda ağın yapısında ya da mantığında gerçekleşen değişiklikler davranış dinamiklerinde büyük değişikliklere yol açmıyor.

Kaotik rejimde perkolasyonla ağ boyunca yayılan bileşen, sabit aktiviteleri olan genler değil, donmamış bir gen bileşeni ve bu süreçte geriye sabit bir aktivite halinde donmuş gen adaları kalıyor. Bu rejimde N arttıkça çekiciler üstel bir hızla genişliyor ve bir ya da birkaç genin aktivitesindeki değişiklikler donmamış bileşen boyunca ilerleyerek çok büyük sayıda gene yayılan zincirleme değişikliklere ya da hasarlara yol açıyor. Bu da bize kaotik ağların başlangıç koşullarına çok duyarlı olduğunu gösteriyor. Paralel–işlemli geniş ağlarda başlıca kaos göstergelerini gen sayısı arttıkça üstel olarak genişleyen çekiciler ve homeostazi yerine başlangıç koşullarına yoğun bir duyarlılıkla ayırt edilen hücre tipleri oluşturuyor.

Karmaşık rejim ise düzenli rejimle kaotik rejim arasındaki sınırda ortaya çıkıyor. Aslında düzenden kaosa geçiş bir faz geçişi; bu faz geçişini yöneten kontrol parametrelerinin başında gen başına düşen girdi sayısı (K), Boole fonksiyonlarının aşağıda yeniden tanımlanacak içsel homojenliği (P) ya da ağın inşası sırasında kullanılan kanalize edici fonksiyon oranındaki değişiklikler geliyor. Ağların düzen–karmaşıklık–kaos ekseninde yer aldığı konumlarda böylesine basit parametrelerin ayarlama yapabilmesi, genom ağlarının düzenli, karmaşık ya da kaotik rejimde bulunmalarının kolayca seçilim tarafından belirlenebileceğini düşündürüyor.

Faz geçişi, perkolasyon sürecindeki donmamış bileşen donmuş bileşendeki genler tarafından adalar şeklinde birbirlerinden yalıtılırken gerçekleşiyor. Donmamış adalar geniş oldukları halde perkolasyonla sistemin bütününe ya-

yılamadıkları için, hasar bütün ölçeklerde kuvvet yasasına uygun olarak yayılıyor ve gen aktivitelerinde çok sayıda zincirleme değişim gerçekleşirken büyük çaplı zincirleme olay sayısı az oluyor. Daha önce gördüğümüz gibi, en karmaşık iç iletişimler ve hesaplamalar karmaşık rejimde gerçekleşebiliyor. Örneğin, karşılıklı bilgi iki genin aktivite hallerinin entropisinin toplamı eksi ikisinin ortak entropisi şeklinde tanımlanıyor. İki gen de sabit haldeyse ya da ikici gene göre ilk genin aktivitesinin açılıp kapanma örüntüsü rastgeleyse, karşılıklı bilgi 0 olur. Dolayısıyla, düzenli rejimde ve kaotik rejimin derinlerinde karşılıklı bilgi 0'dır. Karmaşık rejimde karşılıklı bilgi en uzak bağlantılı genler açısından bile maksimumdur. Bu ve diğer bazı nedenlerle, katı rejimde olan ama kaosun sınırında yer alan paralel–işlemli sistemlerin kontrol edilebilen en karmaşık davranışları olabileceğini ve sabit ya da değişen bir dünyada optimal uyarlanım gösterebileceğini düşünebiliriz. Bu hipotezi test etmenin bir yolu Boole ağları arasındaki uyarlanım oyunları. Eğer ağlar en iyi uyarlanıma ve performansa katı rejimde kaosun eşiğine yakın konumda erişebiliyorlarsa, seçilimin bu gibi havada asılı kalmış sistemlere ulaştığını ve onların sürmesini sağladığını ve biyolojide bunun neredeyse evrensel özellikler olarak belirdiğini varsaymak durumundayız.

Beşinci bölümde Boole ağları alanındaki sonuçlar sunuldu, ama bu konu genom düzenleyici sistemler bağlamında ele alınmadı. Bu bölümde ilgi alanımız binlerce bağlantılı geni ve bu genlerin ürünlerini kapsayan genom sistemlerini nasıl tartışmak gerektiği sorusu olduğuna göre, farklı Boole ağı topluluklarını özgül genom sistemi modelleri olarak ele almak önem taşıyor. Kaotik rejimdeki toplulukların biyolojik açıdan inandırıcı *olmadığı* kanımı vurgulamak istiyorum. Bunları yalnızca tipik dinamik davranışlarını ortaya koymak ve bunun tam karşısında muazzam genom ağlarında kendiliğinden var olan düzen dinamiklerinin inşa gereksinimlerini ve bu düzen dinamiklerinin önem ve anlamını vurgulamak amacıyla inceliyoruz.

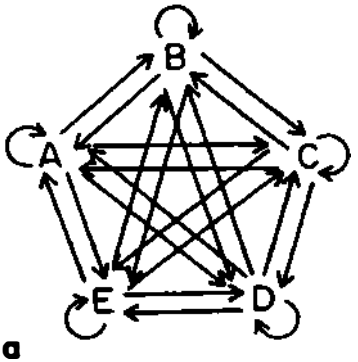
K = N: Kaotik Büyük Topluluk

Her bir genin diğer bütün genler tarafından doğrudan düzenlendiği $K = N$ ağları en önemli kaotik topluluğu oluşturuyor. Bu bize Grand Topluluğu veriyor. Bu topluluk iki açıdan önemli. Birincisi, diğer bütün topluluklar bu topluluğun alt topluluklarını oluşturuyorlar; bu ya gen başına düşen girdi sayısının kısıtlanmasıyla ya da N sayıda değişken için mümkün olan $(2^2)^N$ Boole fonksiyonu arasında kısıtlı bir kümenin kullanılmasıyla gerçekleşiyor. İkincisi, Grand Toplulukta *düzensizlik maksimum düzeyde*. Dolayısıyla, böyle sistemlerde tipik bir özellik olarak herhangi bir düzenin belirmesi şaşırtıcı olacak ve daha da önemlisi bu çok dayanıklı ve genel bir özellik olabilecektir. Nitekim, bu en kaotik toplulukta bile önemli biyolojik sonuçlara işaret eden düzen bulguları beliriyor: bu topluluklarda farklı çekici sayısı dikkat çekici ölçüde düşük.

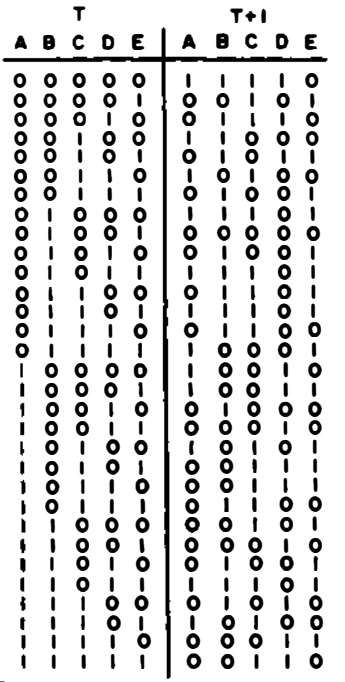
O zaman kafamızda her biri $K = N$ gen tarafından doğrudan düzenlenen N sayıda ikili geni olan hipotetik bir genom tasarlayalım. Bir başka ifadeyle, her bir gen diğer bütün genler tarafından doğrudan düzenlensin. Tek bir bağlantı şeması var. Bu ya da diğer herhangi bir topluluk üyelerinin tipik niteliklerini araştırmak için, rastgele seçilmiş belli sayıda üyeden oluşan bir örnek grubu oluşturmak gerekiyor. Bu üyelerin ortalama nitelikleri saptanarak topluluğun tipik nitelikleri belirleniyor. Bu durumda, başvurulması gereken matematiksel yol, bütünüyle rastgele yöntemle $K = N$ özellikte çok sayıda genetik ağ oluşturmak ve bunların niteliklerini belirlemek olmalı. Şekil 12.9*a*'da her biri beş genden girdi alan beş genden oluşmuş $K = N = 5$ örneği görülüyor. Şekil 12.9*b*'de bu beş genin her birine rastgele bir Boole fonksiyonu atanıyor. Bu atama her bir hale bir sonraki halinin rastgele atanmasıyla eşanlamlı. Şekil 12.9*c*'de ise bu ağa ait tek bir hal döngüsü ve çekim havzası görüyoruz.

Bu maksimum düzensiz sistemler giderek artan bir ilgi kaynağı oluşturuyor (Kauffman 1969, 1971a, 197 lb, 1974, 1984a, 1986a, 1986c; Wolfram 1983, 1984; Gelfand ve Walker 1984; Coste ve Henon 1986; Derrida ve Flyvbjerg 1987b; Derrida ve Bessis I988). Her bir ağ bir sonraki anda rastgele seçilen ama sabitleşen bir hale geçtiği için rastgele eşleme modeli olarak da anılan bu sistemlere gösterilen ilginin bir nedeni, aşırı uçta yer alan bu olgunun analitik açıdan görece basit olması.

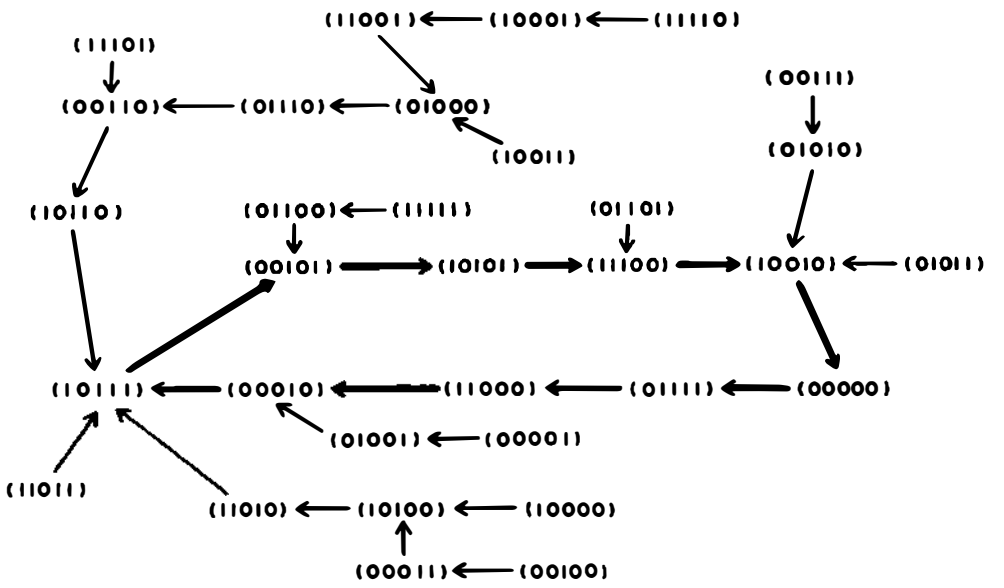
$K = N$ ağlarında beklenen medyan hal döngüsü uzunluğu $0{,}5(2^{N/2})$. Bu da N arttıkça medyan döngü uzunluğunda üstel bir artış olduğunu gösteriyor (Kauffman 1969, 1971, 1984a, 1986a, 1986c; Wolfram 1983, 1984; Gelfand ve Walker 1984; Coste ve Henon 1986). Bunun anlamı çok çarpıcı. Yalnızca 200 ikili genin bulunduğu bir genetik sistem modelinde beklenen hal döngüsü uzunluğu $2^{100} = 10^{30}$. Genlerin mikro saniyede bir açılıp kapandığını varsayalım. Bu durumda hal döngüsünün tamamlanması için 10^{24} saniye ya da $3{,}17 \times 10^{16}$ yıl gerekecektir. Evrenin tahmini yaşının yalnızca 14×10^9 yıl dolaylarında olduğu düşünülüyor. Bu durumda zamanın başlangıcından beri 200 ikili genden oluşan minik sistemin çekicisi boyunca kat etmesi gereken yolun yalnızca milyonda birini tamamlamış olması gerekirdi. Bu bir galaksiye dost gözüyle bakmamız için yeterli, ama böyle hiper astronomik sayıları bir de gerçek hücre biyolojisi bağlamında düşünün. Çekiciler hücre tipi modelleri üzerinde düşünmemize olanak veren doğal adaylar. Bu durumda bir çekici boyunca kat edilen yolun zaman ölçeği önem kazanıyor. Doğal hücrelerde, hücre döngüsü gibi süreler çoğunlukla saatlerle ölçülür. Bir genin aktive olması ya da bir replikon üretiminin tamamlanması için gerekli sürenin mikro saniyelerle ölçülebileceğini düşünmek aşırı ölçüde düşük bir tahmin olacaktır. Yine de, bir çekicide dolanarak geçirilecek süreye ilişkin yukarıdaki tahminler bize yaşamın tarihinden çok daha uzun rakamlar verecektir. Bu da bize açıkça kaotik rejimin derinlerinde yer alan $K = N$ ağlarının gerçek genom sistemleri için çok zayıf bir model adayı olduğunu gösteriyor.



a



b



c

Şekil 12.9 (a) Her bir genin diğerlerinin hepsinden düzenleyici girdi aldığı beş genden oluşmuş K = N = 5 bağlantı şeması. (b) Her bir gende K = 5 değişken için rastgele yöntemle farklı bir Boole fonksiyonu atanıyor. (c) Ağın tek bir hal döngüsüyle sonuçlanan hal geçişi diyagramı.

Muazzam kaotik davranışlarına rağmen, $K = N$ ağlarında belli bir açıdan çarpıcı bir düzen gözlemliyoruz; Çekici sayısı yalnızca N/e (burada e doğal logaritma tabanını oluşturuyor); bu nedenle de gen sayısının doğrusal fonksiyonuna denk düşüyor. İki yüz genden oluşan minik bir genomun bir çekicide dolanması sırasında geçecek süre son derece uzun olacak, ama bu genomun yalnızca 74 kadar çekicisi olacaktır. Bin kadar ikili geni olan bir sistemin 2^{1000} ya da 10^{300} hal uzayı olduğu halde, yalnızca 370 çekicisi bulunacaktır (Rubin ve Sitgreave 1954; Kauffman 1969, 1984a, 1986a, 1986c, 1986d; Derrida 1987a, 1987b; Derrida ve Flyvbjerg 1987b; Derrida ve Bessis 1988). Buna karşılık, bu çekicilerin bir sistem içindeki havza genişlikleri birbirinden çok farklı olacaktır. Az sayıda çekici muazzam boyutlardaki havzalardan beslenirken, geriye kalanlar genellikle minik havzalarla yetinecektir.

İşin bam teli işte tam burada karşımıza çıkıyor. Maksimum tahminler bize gen sayısı arttıkça organizmadaki hücre sayısının da doğrusal olarak arttığını göstermişti. Eğer çekiciyi bir hücre tipi olarak düşünmek istersek, maksimum düzensizlik bulunan bu sistemlerde bile beklenmedik bir düzenin ortaya çıkacağını bulduk demektir. Maksimum düzensizlik bulunan bu sistemler bile, evrim sürecindeki şubeler boyunca genomun karmaşıklığıyla hücre tipleri arasındaki ilişkiyi öngörmeye olanak veren bir ölçeklenme yasası sergilemeye başlıyor. Daha sonra göreceğimiz gibi, N değeri arttıkça çekici sayısındaki artışın yavaş olması çok sağlam bir nitelik; $K < N$ için geçerli olan bu nitelik $K = 2$ olduğunda minimum düzeye iniyor ve bu noktada çekici sayısı $\sqrt{N}$ kadar artıyor.

$K = N$ ağlarında herhangi bir gendeki aktivite değişikliği diğer genlerin hemen hepsinde değişikliklere yol açar. Bu niteliği matematiksel açıdan daha net ifade edersek, sistemdeki gen sayısı sonsuza doğru arttıkça, değişiklikler genlerin sonlu sayıda ve kabaca sabit oranda bir bölümüne yayılacaktır. Başlangıç koşullarındaki değişikliklere bu duyarlılık, sistem boyunca donmuş bir bileşen perkolasyonunun gerçekleşmediğini yansıtan bir olgu. Değişiklikler muazzam boyutlardaki donmamış bileşen boyunca çığ şeklinde her yere yayılıyor. Bu nitelik de, biyolojik dünyada hormonal bir sinyalle tek başına herhangi bir gen aktive olduğunda gen aktivitelerinde gözlemlenen zincirleme olaylara hiç benzemiyor. Gerçek yaşamda genellikle genlerin ufak bir bölümü davranışlarını değiştirir.

$K = N$ ağlarındaki çekiciler minimal düzeyde bir tedirgenme karşısında kararsızlaşıyor. Görüldüğü gibi, gerçek hücrelerden ve genom sistemlerinden farklı olarak, $K = N$ ağlarında *homeostazi yok*. Kaldı ki, minimal tek bir tedirgenmeyle her çekici diğer bütün çekicilere dönüşebiliyor. Bu noktayı nitel olarak anlamak kolay. Birbirini izleyen hallerin her biri 2^N hal kümesi içinden rastgele seçildiği için, yörüngeler boyunca sıralanmış komşu hallerin gen ifadesi örüntüleri birbirlerine hiç benzemiyor. Bu da bize açıkça şunu gösteriyor: Rastgele seçilmiş bir gen aktivitesindeki geçici geri dönüşe bağlı bir tedirgenmeyle sistemin mevcut hal döngüsü çekicisinden ayrılması durumunda, tedir-

genmiş halin döngüye geri dönme olasılığı söz konusu çekicinin çekim havzasının görece genişliğiyle orantılı olacaktır. Dahası, tedirgenmiş halin diğer herhangi bir çekiciye akma ya da dönüşme olasılığı da diğer havzanın genişliğiyle orantılı olacaktır. Görüldüğü gibi, herhangi bir gende her bir hal döngüsünün her bir halinde aktivitenin geçici olarak geriye döndürülme olanaklarını düşündüğümüzde, her bir çekicide kararlılık düzeyinin düşük olmasını ve doğrudan farklılaşmayla diğer bütün çekicilere dönüşebilmesini bekleriz. Kısacası, çekicilerin her biri bütün çekim havzalarının yakınındadır ve döngüsünün belli bir noktasında aktivitesi değiştirilen bir gen, sistemdeki mümkün olan her çekim havzasına atlayabilecektir. Oysa gerçek hücrelerde bu niteliğin de gerçekleşmediği çok açık. Metazoa ve metafit ontogenezinde her bir hücre tipinin farklılaşma yoluyla doğrudan dönüşebileceği hücre tipi sayısı çok az. Kaotik ağlarda ontogenezin bu derinlere kök salmış niteliğini göremiyoruz.

$K = N$ olan ağlar birbiriyle bağıntısız uyumluluk sahalarında "yaşarlar." Böyle bir ağda herhangi bir genin silinmesi ya da yapısı gereği inaktif olduğunun varsayılması, 2^N halin yarısına atanan bir sonraki hali değiştirecek ve bütün çekicilerde hasara yol açacaktır. Bir gene atanmış Boole fonksiyonunu rastgele yöntemle değiştirip onun yerine $(2^2)^N$ Boole fonksiyonundan diğer herhangi birini atamak da aynı şekilde sonraki hal atamalarının yarısını değiştirecek ve dinamik çekicileri neredeyse baştan sona yeniden düzenleyecektir. Genom düzenleyici sistemlerin uyarlanımsal kapasiteleri konusunu on üçüncü bölümde tekrar ele alacağız. Bu konuya şimdiden girerek şöyle bir öngörüde bulunabiliriz: Çekicileri hücre tipi olarak ele alıp mutantları silme ya da genlere atanmış Boole kurallarını değiştirme yoluyla bir hücre tipi evrimi modeli oluşturursak, aşırı ölçüde kaotik $K = N$ ağlarda bu gibi mutasyonlarla ilgili birbiriyle neredeyse hiç bağıntılı olmayan uyumluluk sahalarıyla karşılaşmak hiç de şaşırtıcı olmayacaktır.

Yüksek İçsel Homojenliğe Sahip K = N Boole Ağlarında Kaos

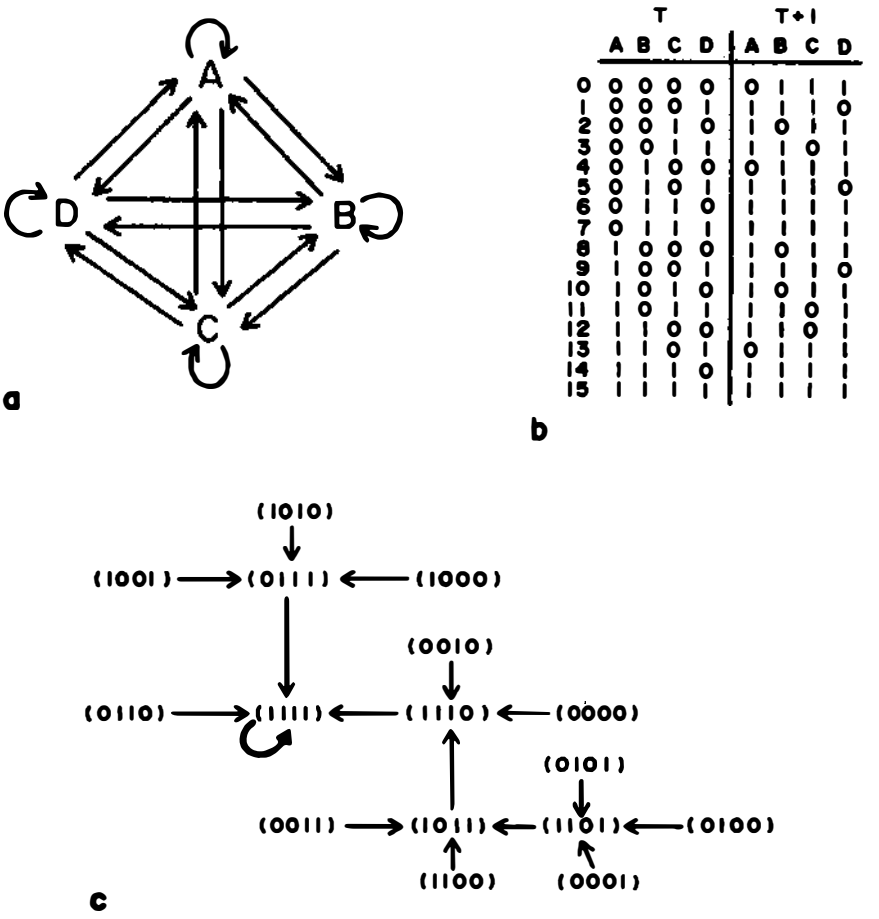
Bütünüyle rastgele $K = N$ ağlarında özelleşme konusunda akla hemen hal uzaylarında yakınsama artışının düzenli kısa çekicilere ulaşmak için yeterli olabileceğine ilişkin sezgisel düşünceler geliyor. Ama bu hatalı bir sezgi. Biraz önce bütünüyle rastgele $K = N$ ağlarında yalnızca N/e sayıda çekici olduğunu (Kauffman 1969, 1984a, 1986a, 1986c, 1986d), ama N değerinde döngü uzunluklarının üstel bir artış gösterdiğini, $2^{N/2}$'de ise toplam hal sayısının kare köküne eşit olduğunu gördük. Oysa nispeten mantıklı bir genom düzenleyici sistem modelinde, gen aktivitesi örüntüsünün ne ölçüde kısıtlı olduğunu yansıtan çekici uzunluklarının bu sayıdan çok daha kısa olması gerektiği gayet açık.

Hatırlarsanız beşinci bölümde *içsel homojenliğin* ağ davranışı açısından önemini tartışırken, Boole fonksiyonunun *içsel homojenliğini* (P) 2^K hallerinde 1 ya da 0 değeri oranlarında yüzde 50'den sapmalar şeklinde tanımlamıştık (Gel-

fand ve Walker 1984). Örneğin, içsel homojenliği 0,8 olan bir Boole fonksiyonunda Boole fonksiyonunun ayırt edici 2^K pozisyonlarında ya yüzde 80 oranda 1 değeri ve yüzde 20 oranda 0 değeri ya da yüzde 80 oranda 0 değeri ve yüzde 20 oranda 1 değeri bulunuyor (Şekil 12.10).

$K = N$ ağlarında P değerinin artırılmasıyla hal uzayında yakınsama belirgin ölçüde artıyor, hal döngüsü uzunluğu da azalıyor. Bununla birlikte, N arttıkça medyan hal döngüsü uzunluğunda beklenen üstel artış devam ediyor (Kauffman 1984a):

$$\text{Beklenen medyan döngü uzunluğu} = 0{,}5\ (1/\sqrt{P})^N \qquad (12.1)$$



Şekil 12.10 (a) Her biri dördünden de girdi alan K = N = 4 gen içeren bir ağın bağlantı şeması. (b) 1 yanıtı olasılığının 0,8'e yakın, 0 yanıtı oranının da 0,2'ye yakın olduğu yanlı Boole fonksiyonları. (c) K = N = 4 ağında merkezi halin (1111) kendisine dönüştüğü 1 uzunlukta bir hal döngüsüyle sonuçlanan hal geçişi diyagramı.

$B = 1/\sqrt{P}$ olduğunu varsayalım; bu durumda $B > 1$ olacağı için, döngü uzunlukları $0{,}5B^N$ artacaktır. Beklenen medyan döngü uzunluğuyla ilgili bu sonuçlara göz önüne alındığında, sabit yüksek P değerleri olan $K = N$ ağları bile kaotik olmaya devam edecek ve bunlarda biyolojik açıdan inandırıcı kısa hal döngüsü çekicileri ortaya çıkmayacaktır. $P = 0{,}8$ olduğunda yalnızca 200 genden oluşan küçük bir genom sisteminde mikro saniyede bir gerçekleşen hal geçişleriyle hal döngüsünün tamamlanması 4,9 milyar yıl alacaktır.

Bu da belirleyici önemde bir noktaya, $K = N$ büyürken hal döngülerinin küçük kalmasını güvence altına almak için tek başına yeterli ***hiçbir sabit P değeri olmadığına*** işaret ediyor. Burada "küçük" derken, N arttıkça ondan daha hızlı genişlemeyen, örneğin doğrusal olarak artmayan hal döngülerini kastediyorum. Kaldı ki, N değeri arttıkça üstel bir artış gösteren büyüme doğrusal büyümeden çok daha hızlıdır. N ve K değerleri arttıkça P değerinin sabit kalmasına bağlı bir yakınsama, tek başına yeterli bir düzen ilkesi olamaz.

Kaotik rejimde $K \geq 5$ Boole ağları ve rastgele seçilmiş Boole fonksiyonları varlığını sürdürüyor. Ayrıca bu ağlarda N arttıkça çekici uzunlukları üstel bir artış gösteriyor ve başlangıç koşullarına duyarlı oluyor. Bu analitik sonuçların dayandığı ortalama alan argümanında (beşinci bölüm), K sayıda girdinin Boole fonksiyonları için ortalama P değerini veren P_K değeri temel alınıyor:

$$P_K = 1/2 + 2^{-(2K+1)} \times (2^K \; 2^{K-1})$$

P_K değeri $K = 2$ olduğunda maksimum düzeyde ve bu noktadan sonra düşüyor. $K \geq 5$ için ortalama alan varsayımı makul bir varsayım ve K sabit olduğunda N arttıkça çekicilerin üstel artış gösterdiği anlamına geliyor. P_K değerinin fonksiyonu olarak beklenen medyan döngü uzunluğu, yerine koyma yöntemiyle Denklem 12.1 üzerinden hesaplanabiliyor.

Şu önemli sonuca varıyoruz: Gen başına düşen girdi sayısı $K \geq 5$ gibi görece yüksek olan ve Boole fonksiyonları rastgele seçilen genetik ağlar kaotik rejimde kalmaya devam ediyor. Bu ağlarda N arttıkça hal döngüsü çekicilerinin uzunluğu üstel artış gösteriyor ve başlangıç koşullarına duyarlılık ağ çapında yayılan çığ tarzındaki çok büyük değişikliklere yol açabiliyor. N artarken döngü uzunlukları çok daha hızlı arttığı için, bu kaotik ağlardaki çekicilerin inandırıcı hücre tipi modelleri mümkün değil.

$K > 4$ olduğunda hal döngüleri uzuyor, ama düzensiz ağlarda az sayıda çekici var ve tümüyle rastgele $K = N$ genom sistemlerinde yalnızca N/e çekici ayırt edilebiliyor. Son zamanlarda yapılan analizlerde $N \geq K > 4$ olduğunda çekici sayısının N değerinin neredeyse doğrusal fonksiyonu olduğunu ve K değeri N değerine yaklaşırken artarak N/e'ye ulaştığını gösteren güçlü bulgular elde edildi. Coste, (Kauffman 1986d'de bildirilmiştir) $a = P_K - 1/2$ olduğunda (yani a ortalama içsel homojenliğin 0,5'in üzerine çıktığı bir sapmayı temsil ettiğinde) çekici döngü sayılarının sınırlandığını bildiriyor:

$$N\,[\log 1/(1/2 + a)/2] \leq \text{döngü sayısı} \leq N\,[\log 1/(1/2 - a)/2]$$

Organizmalardaki hücre tipi sayısı gen sayısının doğrusal fonksiyonuyla karekök fonksiyonu arasında bir yerde olduğuna göre, kaotik genom sistemlerine, genomdaki karmaşıklık düzeyinin fonksiyonu olarak tahmini hücre tipi sayısını hesaplamaya olanak veren biyolojik modeller gözüyle bakmak makul olabilir.

Öte yandan, kaotik çekicilerde dolanımı tamamlama süresinin uzunluğu başlıca kararsızlık nedenini oluşturarak sistemde homeostazinin gerçekleşmesini önlediği için, ayrıca bu sistemler yüksek düzeyde engebeli uyumluluk sahalarında evrilmek zorunda kaldıkları için, şimdilik gerçek genom sistemlerinin kaotik rejimde var olma olasılığının çok düşük olduğu sonucuna varabiliriz. O halde, eğer genom düzenleyici sistemlerde ortalama bağlantısallık gerçekten yüksekse, bu sistemlerdeki çekicilerin inandırıcı hücre tipi modelleri oluşturabilmeleri için küçük olmaları gerekiyor; bunun yolu da sistemde kısıtlı sayıda Boole fonksiyonu çeşidi kullanılması. Genom sistemlerinde bize bu yanlılığı sağlayabilecek makul iki aday var: (1) K ve N değerlerine göre P değerinin yüksek olması ve (2) bu sistemlerde düzenli rejime faz geçişini güvence altına almaya yetecek kadar yüksek oranda kanalize edici fonksiyon kullanılması.

Boole Ağlarındaki Boole Fonksiyonlarında İçsel Homojenliğin Yeterince Yüksek Olması Donmuş Bir Bileşen ve Dinamik Bir Düzen Sağlıyor

Gen başına düşen girdi sayısı $K = 5$ ya da benzeri küçük bir sayı olan ve kullanılan Boole fonksiyonlarının herhangi bir kısıtlamaya tabi olmayan rastgele bağlantılı ağlar, biraz önce gördüğümüz gibi N arttıkça hal döngüsü uzunlukları üstel olarak artan kaotik sistemlere yol açıyor. Dolayısıyla, K değerinin nispeten küçük olduğu –örneğin 4 ile 20 arasında kaldığı– büyük ağlarda *içsel homojenliğin (P) yeterince yüksek olması önem kazanarak küçük çekicileri olan ve kararlı dinamik davranış gösteren Boole ağlarına olanak veriyor.*

Beşinci bölümdeki P_c tartışmasını hatırlayalım; P değeri kritik bir düzeyin üzerinde çıktığında düzen doğrultusunda faz geçişi gerçekleşiyordu. Derrida ve Weisbuch (1986) her bir ikili öğenin yanlı bir Boole fonksiyonuyla dört ya da altı yakın komşusundan etkilendiği düzenli bir örgü yapısına sahip olan ağlarda P değerindeki değişikliklerin davranışı nasıl etkilediğini incelediler. Araştırmacılar kritik bir P_c değeri bulunduğunu ve $P > P_c$ olduğunda, örgü yapıda geniş bir donmuş bileşenin oluştuğunu ve çok sayıda ikili öğenin 1 ya da 0 halinde sabitleştiğini saptadılar.

Düzenli rejimde böyle donmuş bir bileşen bulunduğu için, örgü yapıdaki öğe sayısına göre hal döngüsü uzunluklarında *doğrusal artıştan daha yavaş*

bir artış oluyor. Bu çekiciler çok küçük ve tedirgenmeler karşısında homeostatik açıdan kararlı oldukları için, bu sistemlerde dinamik bir düzen ortaya çıkıyor.

Büyük Boole ağlarında kısa hal döngülerinin olabilmesi için, donmuş bileşenlerin varlığı zorunlu bir önkoşul. Ağlarda donmuş bileşen yoksa, tanımlanan anlamda kaotik dinamikler beliriyor. Donmuş bileşenler ise en az iki yoldan ortaya çıkabiliyor; birinci yol her bir noktanın girdi sayısıyla karşılaştırıldığında o noktaya ait Boole fonksiyonu P değerinin yeterince yüksek ($>P_c$) olması sonucunda sabit hallerin perkolasyonu yolu, ikincisi ise, kanalize edici Boole fonksiyonlarıyla zorlayıcı yapıların oluşması. Bu bölümde daha sonra bu ikinci yola değineceğim ve hücrelerde genleri sabit aktivitelerde sonlanan zorlayıcı yapıların oluşması sonucunda düzenli davranışlar sergilendiğini ileri süreceğim.

Bu sonuçlar hücrelerde düzen dinamiklerinin, kanalize edici fonksiyonlarla ilgini herhangi bir kısıtlama yoluyla değil, $P > P_c$ olan genom düzenleyici sistemlerdeki Boole fonksiyonları sayesinde ortaya çıkıyor olabileceğine işaret ediyor. Bu olanağı test etmek için başvurmak gereken bilgilerden biri, Boole idealleştirmesinde genlerin genellikle P değeri yüksek Boole fonksiyonlarıyla mı yoksa kanalize edici Boole fonksiyonlarıyla mı düzenlendiklerini gösteren veriler. Az girdili Boole fonksiyonlarına baktığımızda bu iki fonksiyon sınıfı arasında belirgin örtüşmeler olduğunu görüyoruz. Kanalize edici "Ya da" fonksiyonu aynı zamanda içsel homojenliğin yüksek olduğu bir tip: $P = 0{,}75$. K arttıkça bu iki Boole fonksiyonu sınıfı arasındaki örtüşmeler giderek azalıyor (Gelfand ve Walker 1984; Stauffer 1978b). Dolayısıyla, az sayıda düzenleyici girdisi olan genleri yöneten kontrol kurallarına ilişkin bilgilerimiz arttıkça, bu hipotezler arasında ayrım yapma olanaklarımız da artacak. Eldeki kanıtlar bu fonksiyonlar arasında ayrım yapmaya henüz yeterli olmadığı ve genetik sistemlerin kanalize edici Boole fonksiyonlarından zengin olduğu iddiasını desteklediğine göre, gerçek genetik ağların Boole idealleştirmesindeki kanalize edici fonksiyonlarla yönetilen genlerden oluştuğuna ilişkin genellemeyi temel almaya devam edeceğim. Donmuş bileşenlerde perkolasyon sonucunda $P > P_c$ dönüşümüne ya da zorlayıcı yapılara bağlı genom düzenlerinin biyolojik anlamları birbirine benziyor, ama be benzerlik her açıdan geçerli değil.

K = 2 ve Kanalize edici Genom Sistemi Toplulukları: Düzenin Kristalleşmesi

N sayıda öğesi arasındaki bağlantıları ve mantığı rastgele olan yoğun biçimde düzensiz ağlar basit bir $K = 2$ kısıtlamasıyla kristalize oluyor. Bu durum, girdi sayısı daha fazla olduğu halde ağları kanalize edici fonksiyonlarla kısıtlanan ağlar için de geçerli (Kauffman 1969, 1971a, 1971b, 1974). Beşinci bölümde belirttiğimiz gibi, bazı araştırmacılar bu sistemler üzerinde çalıştılar.

Bu konuyla ilgili başta gelen üç yaklaşım beşinci bölümde tartışılmıştı; burada düzenin belirişini ayrıntılı olarak inceleyen sayısal çalışmaları özetlemekle yetineceğim. İkili gen sayısı (N) 10 bini bulan $K = 2$ girdili ağları kapsayan rastgele seçilmiş topluluk üyelerinin sayısal simülasyonları yapıldı (Kauffman, 1969, 1971a, 1971b, 1974, 1984a, 1986a, 1986c, 1986d). Ağır basan sonuçlar şunlar:

1. Beklenen medyan hal döngüsü uzunluğu $\sqrt{N}$. Bu da, bir çekicideki hal sayısının gen sayısının kare kökü kadar olduğunu gösteriyor. Her bir genin iki genle düzenlenmesi kısıtlaması koşuluyla 10 bin geni kapsayan bütünüyle rastgele bir genom düzenleyici sistemde $2^{10.000} = 10^{3000}$ hal uzayı olacaktır, ama sistem giderek sakinleşecek ve yalnızca $\sqrt{10.000} = 100$ hal arasında yinelenen döngülerle sonuçlanacaktır. Bu durumda, N değeri arttıkça döngü uzunluklarının *üstel* artış gösterdiği ve hızla hiper astronomik düzeylere ulaştığı $K > 4$ genom ağlarının tersine, rastgele bir araya gelen $K = 2$ genom sistemlerde dinamik davranışların kendiliğinden hal uzaylarının ufak alt hacimlerinde sınırlandıklarını gösteriyor. On bin genden oluşan bir sistem dinamik davranışını 100 hale konumlandırdığında, kendisini hal uzayının 10^{-2998}'lük bir bölümüne kapatıyor.
2. Bu medyan değer etrafındaki dağılımın çarpık olduğunu görüyoruz. Ağların çoğunda kısa hal döngüleri var, ama az sayıda halde hal döngüleri çok uzun. Dağılıma logaritma cinsinden döngü uzunluğu olarak yeniden bakarsak, bunun çan eğrisi tarzındaki bildiğimiz Gauss dağılımına dönüşmediğini, yine çarpık bir dağılım olmaya devam ettiğini görüyoruz.
3. Hal döngüsü çekici sayısı da $\sqrt{N}$ dolaylarında. Dolayısıyla, 10 bin genden oluşan bir sistemde yaklaşık 100 çekici seçeneği olması beklenecektir. Yüz bin genden oluşan bir sistemde yaklaşık 317 farklı asimptotik çekici olacaktır. Bu durumda 100 bin genden oluşan bir genom sistemi, her birinin yaklaşık 317 hali olan yaklaşık 317 hal döngüsü etrafında dolanacaktır.
4. Her bir hal döngüsü çekicisinin kararlılığını ölçmek amacıyla, hal döngüsünün her bir halinde her bir genin aktivitesi geçici olarak tersine döndürüldüğünde, bu tür tedirgenmelerin yüzde 80 ile 90'ında sistem daha sonra eski hal döngüsüne geri dönüyor. Bu da bize hal döngülerinin minimal geçici tedirgenmelerin büyük çoğunluğu karşısında kendi kararlılığını koruduğunu gösteriyor.
5. Tedirgenen sistem aynı hal döngüsüne geri dönerken, böyle bir tedirgenmeyle karşılaşmasa aynı zaman aralığında hal döngüsü üzerinde genellikle varacağı hale ulaşıyor. Bir hal döngüsü çevresindeki konumun faz bilgisi taşıdığını varsayarsak, bu durumda, sistemin tedirgenmeden sonra aynı döngüye geri dönme ve aynı fazı sürdürme eğiliminde olduğunu söyleyebiliriz.

6. Minimal tedirgenmelerin (tek bir gen aktivitesinin geçici olarak tersine döndürülmesi) yaklaşık yüzde 10 ile 20'sinde sistem bulunduğu hal döngüsünden çıkıyor ve bir başka hal döngüsüne akıyor.
7. Sistemde her bir hal döngüsünün bu gibi tedirgenmelerle ya da sinyallerce indüklenen dönüşümlerle doğrudan akabileceği hal döngüsü çekicilerinin sayısı çok az. Örneğin sistemde 100 bin gen ve 317 farklı çekici varsa, aktivitesi değişen herhangi bir genin bu 317 çekiciden yalnızca birkaçına akması tetiklenebiliyor. Bunun sonucunda, tedirgenmelerin sistemi **A** çekicisinden ayrılmak zorunda bırakan yüzde 10 ile 20'lik kısmının büyük bir bölümü aynı komşu **B** çekicisinde değişikliğe yol açıyor. Kısacası, sistemde farklı genler üzerinde etki yapan çeşitli uyaranların tetikledikleri özgül yanıt birbirinin aynı.
8. *N* sayıda genin büyük bir bölümü, genellikle yüzde 70'i, hatta daha fazlası ya aktif bir sabit halde ya da inaktif bir sabit halde kalıyor ve bu hal genom sistemindeki çekici seçeneklerinin hepsinde *birbirinin aynı* oluyor.
9. Farklı çekicilerdeki gen aktivitesi örüntüleri arasındaki ortalama fark yüzdesi çok düşük.
10. Genellikle tek bir genin aktivitesindeki geçici farklılaşma yayılıyor ve toplam gen sayısının küçük bir bölümünde aktivite değişikliğine yol açıyor.
11. Herhangi bir genin silinmesi ya da Boole fonksiyonunun değiştirilmesinin çekiciler ve geçici haller üzerindeki etkisi genellikle hafif oluyor.

Rastgele $K = 2$ ağlarında görülen bu yüksek düzenlilik, Boole idealleştirmesindeki kuralların kanalize edici fonksiyonlarla sınırlı kalması koşuluyla gen başına ikiden fazla girdisi olan ağlarda da sürüyor. Dahası, gen aktivitelerinde senkron güncellenme kuralı gevşetilebiliyor; farklı genlerin aktivitelerindeki değişikliklerin senkron olmadığı ağlarda da düzen sürüyor (Thomas 1979; Fogelman–Soulie 1984, 1985a, 1985b). Bu çok önemli: Gerçek genom sistemleri ne $K = 2$ girdiyle sınırlanıyor ne de genomdaki bütün gen aktivitelerinin eşzamanlı güncelleştirilmesi gibi bir kurala tabi. $K = 2$ ağlarında gördüğümüz düzenin düzenli rejimde yer alan çok daha geniş bir sistem sınıfına genişletilebileceği olgusu, organizmalardaki düzeni genom sistemlerinde gözlemlediğimiz iki lokal nitelikle açıklamaya çalışabileceğimize işaret ediyor: gen başına az sayıda girdi düşmesi ve kanalize edici fonksiyonların ağırlıkta olması.

K = 1 Genom Sistemleri: İşlevsel Açıdan Yalıtılmış Adalarda Var Olan Genetik Alt Devre Habercileri

İlgi alanımızın merkezine, düzenli rejimdeki az sayıda girdisi olan ve kanalize edici fonksiyonlarla sınırlanmış genom sistemlerinin yerleştiğini göreceğiz. İşlevsel açıdan yalıtılmış bu kanalize edici ağ adalarındaki genetik alt devreler

$K = 1$ ağlarına benzediği için, bu en basit ağ kümelerinin analizi özel bir önem kazanıyor.

Her biri bir gen tarafından düzenlenen N sayıda gen içeren basit bir sistemi ele alalım. Bu kısıtlama böyle bir ağın bağlantı şeması tarzındaki yapısında geri bildirimle kontrol döngüleri ve aşağı doğru uzanan kuyruklar olmasını gerektiriyor. Bir genin birden çok geni düzenlemesine izin verdiğimize göre, bu kuyruklar döngülerden dışarıya sarkabilir. Ama hiçbir gene birden çok düzenleyici girdi gelmesi mümkün olmadığına göre, döngüler arasında bağlantılar olamaz. Bağlantılar rastgele olduğu için, $K = 1$ ağlarının bağlantı şemasının istatistiksel olarak rastgele $K = N$ ağlarındaki hal geçişi diyagramları gibi olmasını, noktaların haller olarak değil genler olarak yorumlanmasını, okların işaret ettiği yönlerin de hal geçişlerinin tersine dönmesini temsil etmesini beklememiz gerekiyor. Bu yorum bize düzenlenen genlerden sarkan kuyrukları olan genleri veriyor. $K = N$ olan ağlarda hal döngülerinin uzunluğu 2^N hal sayısının kare köküne yakın bir değer olacaktır. Aynı şekilde, $K = 1$ olan rastgele bağlantılı ağlarda bağlantı şeması döngülerinin uzunluğu öğe sayısının (N) kare köküne yakın bir sayı olacaktır N. Jaffe (1988) geri bildirim döngüleri üzerinde yer alan toplam gen sayısının kabaca $\sqrt{\pi/2}\ \sqrt{N}$ dolaylarında olması gerektiğini gösterdi.

Bir girdinin dört Boole fonksiyonu var: "Evet," "Hayır," "Totoloji" ve "Çelişme." Eğer her gene rastgele yöntemle bu dört fonksiyondan biri atanırsa, oldukça basit bir sonuç elde edilecektir. "Evet" yanıtı girdinin düzenlenen geni aktive edeceği anlamına gelir. "Hayır" yanıtı girdinin düzenlenen geni engelleyeceği anlamına gelir. "Totoloji" yanıtı atanan genler, düzenleyici girdinin aktivitesi ne olursa olsun, yapısal olarak aktiftir. "Çelişki" atanan genler ise kalıcı olarak inaktiftir. Böyle sabitlenen genlerin her biri, karşısına sabitlenmiş bir gen çıkana kadar kendisinden sonra gelen ve "Evet" ya da "Hayır" yanıtıyla yönetilen genlerin aktivitelerini sabitler. Bu da, her geri bildirim döngüsünde yapısal olarak aktif ya da inaktif en az bir gen varsa, o döngünün ve kuyruklarının sonunda sabit hale geçeceği anlamına geliyor.

Sistemi daha ilginç kılmak ve daha gerçekçi genom sistemlerinde işlevsel açıdan yalıtılmış adalara uygulayabilmek için, yalnızca "Evet" ve "Hayır" Boole fonksiyonlarının kullanıldığını varsayalım. Bu durumda her bir gen ya kendisinden önce gelen düzenleyicisinin aktivitesini kopyalayacak ya da o aktivitenin tersini yapacaktır. Bu durumda karşımıza basit bir sonuç çıkıyor. Her geri bildirim döngüsünde çift ya da tek sayıda "Hayır" Boole fonksiyonları olacaktır. Bu sayı tekse, döngünün salınım yapması gerekir; gen aktivitelerinin herhangi bir kalıcı hali olmaz. Bu sayı çiftse, döngünün gen aktivitelerinin tam olarak iki kalıcı hali olur. Bununla birlikte, çift sayıda "Hayır" fonksiyonu olan döngülerin hal döngüsünde salınım yapması mümkün olabilir. Genellikle L uzunluğunda bir döngünün kaç türlü salınımı olabileceği, kolayca $2L$ değerinin faktörleriyle hesaplanabiliyor (Holland 1960; Kauffman 1971a, 1971b). Daha yakın bir tarihte de Flyvberg ve Kjaer (1988) ve Jaffe (1988) tarafından $K = 1$ ağları analiz

edildi. Özellikle Jaffe "Totoloji" ve "Çelişme" yanıtlarının kullanılmadığı $K = 1$ ağlarında, döngü uzunluğu yavaş yavaş artarken çekici sayısının N'de üstel bir fonksiyon olduğunu gösterdi (Tablo 5.1).

$K = 1$ ile "kombinatoryal" çekiciler oluşan genom sistemler. Düzenli rejimdeki Boole ağlarında işlevsel açıdan yalıtılmış adaların ortak aktivite kombinasyonlarından benzeri bir kombinatoryal özellik ortaya çıkıyor. $K = 1$ ağlarda, aşağı doğru gen kuyrukları oluşturabilen bağlantı şeması döngüleri şeklinde birbirinden ayrıldığına göre, *bağlantısız döngülerin* davranışlarının da birbirlerinden bağımsız olacağı açık. Dolayısıyla, eğer her bir döngünün kendine özgü belli sayıda farklı çekicisi –örneğin, iki kalıcı hali ya da J sayıda salınım modu– varsa, o zaman ağın bütünündeki farklı çekici sayısını bulmak için, birinci döngünün J_1 çekici sayısını ikinci döngünün J_2 çekici sayısıyla çarpmak ve hesaba böyle devam etmek gerekir. İşte böylece önemi giderek artacak bir nitelikle ilgili tartışmaya ilk kez giriyoruz. Bu nitelik, $K = 1$ ağlarında ağın bütünündeki herhangi bir çekiciyi, ilk döngüdeki J_1 seçenekleri arasından birinin, ikinci döngüdeki J_2 seçenekleri arasından birinin, vb seçildiği özgül bir *kombinasyon* olarak düşünebileceğimizi gösteriyor. Bu durumda, eğer bir hücre tipini genom sistemindeki bir çekici olarak düşünmek istiyorsak, o zaman $K = 1$ ağlarında, her bir hücre tipinin bir tür *kombinatoryal epigenetik kodla betimlenebilmesini* mümkün kılan bir doğal özellik bulunması gerekir. Ağda her biri farklı bir bağımsız geri bildirim döngüsü olan belli sayıda karar verici "devre" var. Bunların her biri J_1, J_2, ... seçeneklerinden birini seçebiliyor; bu seçeneklerin birinci döngü için 1'den J_1'ye, ikinci döngü için 1'den J_2'ye, vb sıralandığı düşünülüyor. O halde bu kodda hücre tiplerini, her bir karar verici döngünün seçim kombinasyonlarını yansıtan bir çekici olarak ele alabiliriz. Lambda bakteriyofajındaki Cl–cro geri bildirim döngüsünü ve bağışıklık+ ve bağışıklık– kalıcı hal seçeneklerini hatırlayalım. Böyle on döngüsü olan bir genom sisteminde, her biri karar verici on döngünün yaptığı özgül seçim kombinasyonlarını yansıtan $2^{10} = 1024$ hücre tipi olacaktır. Aşağıda çok hücreli hayvan ontogenezinde bu tür kombinatoryal davranışların yaşanmasının neredeyse kesin olduğunu göreceğiz. Gerçek genom sistemlerinde gen başına düşen girdi sayısı $K = 1$'den fazla olduğu için, işlevsel açıdan yalıtılmış adalardaki aktivite kombinasyonlarından kaynaklanan kombinatoryal davranışlara rastlayacağız.

Çok sayıda çekicisi olan ağların hepsinde kombinatoryal çekicilere rastlanmıyor. Örneğin, $K = N$ genom ağlarında N/e sayıda çekici seçeneği var. Ama okurun artık bu çekicilerin bağlantısız ve bağımsız alt sistemlerin kombinatoryal davranışı sonucunda ortaya çıkmadığını anladığına şüphe yok. Bunlar, bağlantı şemaları arasında var olabilecek en çok bağlantıya sahip olan sistemlerde karşımıza çıkan çekim havzalarını oluşturuyorlar.

Çeşitli sistem topluluğu modellerinde görülebilecek davranışlara ilişkin bu ön bilgiler temelinde, artık bilinen lokal nitelikleri temel alan genom sistemlerine dönebiliriz.

ONTOGENEZ AÇISINDAN BAKILDIĞINDA

Farklı genetik düzenleyici sistem topluluğu modellerine ilişkin bu incelemelerimiz, gerçek organizmalarda hücresel farklılaşma ve ontogenezin belli özelliklerini açıklayabilecek bir kendiliğinden düzen davranışı gösteren böyle bir topluluk olup olmadığı sorusuna bir önsöz oluşturuyor. Bilinen genom düzenleyici sistemlerin dikkat çekici iki lokal niteliği var:

1. Genlerin çoğu az sayıda diğer moleküler değişken tarafından doğrudan düzenleniyor.
2. Boole idealleştirmesi çerçevesinde, genlerin çoğu kanalize edici Boole fonksiyonlarıyla düzenleniyor.

Bu kısıtlamalar tipik üyeleri düzenli rejimde yer alan bütün genom sistemlerini kapsayan topluluğu ayırt etmeye yeterli gibi görünüyor. Bu toplulukta kendiliğinden var olan düzenli niteliklerle hücre farklılaşması ve ontogenezde karşımıza çıkan düzenli nitelikler arasında bir ilişki olduğu hipotezini oluşturmamak saçma olurdu. Bu bölümde teoriyle olgular arasındaki eşleşmeleri inceleyeceğiz.

Hücre Tipleri Olarak Hal döngüsü Çekicileri

Temel alacağım merkezi yoruma daha önce giriş yapmıştım: Her bir hücre tipi genom düzenleyici sistemin bir çekicisini oluşturuyor. İster genom sistemlerinin Boole modellerini ister daha sonraki daha gelişmiş modelleri ele alalım, bu nitelendirmeyle dinamik çekiciler doğrultusunda yakınsayan yörüngeler üzerindeki geçici gen ifadeleri ile çekicinin "üzerine" yerleşmiş gen ifadesi örüntüleri arasında ayrım yapabiliyoruz. Daha serbest bir yaklaşımla, hücre tiplerinin genler ve gen ürünleri arasındaki bağlantılar tarafından yönlendirilen dinamik akıştaki yinelenen kararlı gen ifadesi örüntüleri olduğunu söyleyebiliriz. O halde Boole ağı modellerinde bunun doğal karşılığı hal döngüsü çekicilerinin birer hücre tipini temsil etmesi olacaktır. Bu bizi hemen hücre tiplerine denk düşen gen ifadesi örüntülerinin, yinelenen döngüsel örüntüyle kısıtlı olduğu sonucuna götürüyor. Öte yandan, daha önce gördüğümüz gibi, $K = N$ ağlarına ait çekicilerin her birinde yaklaşık $2^{N/2}$ hal var. Yüz gen için bile, bir hücre tipi yalnızca $2^{50} = 10^{15}$ gen ifadesi örüntüsüyle kısıtlanabiliyor. $K = 5$ ya da belki de $K = 3$ ağlarında N arttıkça hal döngüsü çekicilerinin uzunluğu üstel bir artış gösteriyor. Buna karşılık, $K = 2$ ve kanalize edici Boole ağlarında hal döngüsü çekicilerinin uzunluğu yalnızca $\sqrt{N}$ dolaylarında. Bu durumda 100 bin geni olan bir genom sistemi tekrar tekrar içinde döndüğü gen ifadesi örüntülerini 317 halle kısıtlayacaktır. Yüz bin genden oluşan bir kümenin mantıklı ve ciddi bir genom modeli olacak büyüklükte olduğunu, 317 gen ifadesi örüntüsünden oluşan bir kümenin de biyolojik açıdan bir hücre tipi olmak için bütünüyle yeterli

olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumda, $K = 2$ ve kanalize edici ağlarda bu açıdan seçilim gerekmeksizin yeterli ölçüde düzen olduğu sonucuna varabiliyoruz.

Bir hücre tipinde gen ifadesi örüntüsü ne ölçüde kısıtlı? Bu soruyla ilgili eldeki en iyi veriler, iki boyutlu jel elektroforezi yöntemiyle mitoz döngüleri senkronize edilmiş hücre popülasyonlarında eşzamanlı gerçekleşen yüzlerce protein sentezi örüntüsünün incelenmesi sonucunda elde ediliyorlar. Gözlemler genel olarak yüzlerce proteinin hemen hepsinde hücre döngüsü sürecinde sentez hızının sabit olduğunu, ufak bir bölümde de artıp eksildiğini gösteriyor. Bu veriler temelinde bir hücre tipinin çok kısıtlı bir gen ifadesi örüntüsü olduğunu söyleyebiliriz. Bununla birlikte konuya kuşkucu yaklaşarak, bir hücre tipinde döngünün bütünü ele alındığında gen ya da protein ifadesi örüntülerindeki değişkenliğin çok daha fazla olabileceği gözden kaçırılmamalı. İki boyutlu jel verilerinde –aslında benzeri verilerin çoğunda– milyonlarca hücrenin ortalaması alınıyor. Transkripsiyon ya da translasyon zaman içinde kısa aralıklı karmaşık salınımlarla açılıp kapanıyorsa ya da yavaşlayıp hızlanıyorsa, böylece farklı hücreler tam olarak aynı şekilde dans etmiyorsa, böyle çok sayıda hücrenin ortalaması alındığında farklılıklar silinecektir. Kısacası, mikro düzeyde, tek bir çekirdekteki ya da hücredeki gen ifadesi ya da protein translasyon örüntüsünün döngüsünü gerçekleştirdiği küme günümüzde saptayabildiğimizden daha geniş olabilir.

Hücre tipini bir çekici olarak nitelendirmek temel önemde bir soruya yol açıyor: Hücre tipleri gerçekten çekiciler mi? Bir başka deyişle, bir hücreye ulaşıp herhangi bir anda tek başına herhangi bir genin aktivitesini gelişigüzel açar ya da kapatırsak ya da bu genin mRNA'sının tercüme edilişini modüle edersek, vb, sistemin *tipik olarak* bu tedirgenmeden önceki *yinelemeli örüntüsüne geri döndüğünü mü* görürüz? Bu sorunun yanıtını bilmiyoruz. Hücre tiplerinin içinde bulundukları mikro ortamdaki biyokimyasal dalgalanmalar karşısında kararlı olmaları gerektiğine göre bu son derece mantıklı bir varsayım, ama bildiğim kadarıyla henüz elimizde bunun dorudan bir deneysel kanıtı yok. Böyle kanıtlara nasıl ulaşabiliriz? Önceki bölümde belirtildiği gibi, artık hücrelerde kontrol edilebilen gelişigüzel bir promotöre komşu herhangi bir geni klonlamak ve bu yapıyı canlı hücrelere aktarmak mümkün. Bu da senkronize edilmiş hücre popülasyonlarında klonlanmış bir geni gelişigüzel bir anda açmanın ya da kapamanın mümkün olduğuna işaret ediyor. Bu genin hücrenin kendisine ait kopyaları varlığını korumakla birlikte inaktifse, dışarıdan gelen kopya istenildiği anda aktifleştirilebilir ve bunun diğer genler üzerindeki zincirleme sonuçları transkripsiyon, translasyon ve ötesinde incelenebilir. Günümüzde iki boyutlu jel analizi böyle bir tedirgenmenin hangi sıklıkla gevşeyip daha önce gözlemlenmiş örüntüye geçilmesini mümkün kıldığını göstermek açısından yeterli bir yöntem. Ve eğer yinelemeli bir başka örüntüye geçiş mümkünse, bu örüntü bilinen bir hücre tipindeki gen ifadesi örüntüsüne benziyor mu?

Aynı şekilde, hücreye hibridleşerek belli bir genin mRNA'sına dönüşen tamamlayıcı RNA eklenmesi yoluyla ilke olarak o genin ifadesini bloke etmek ve

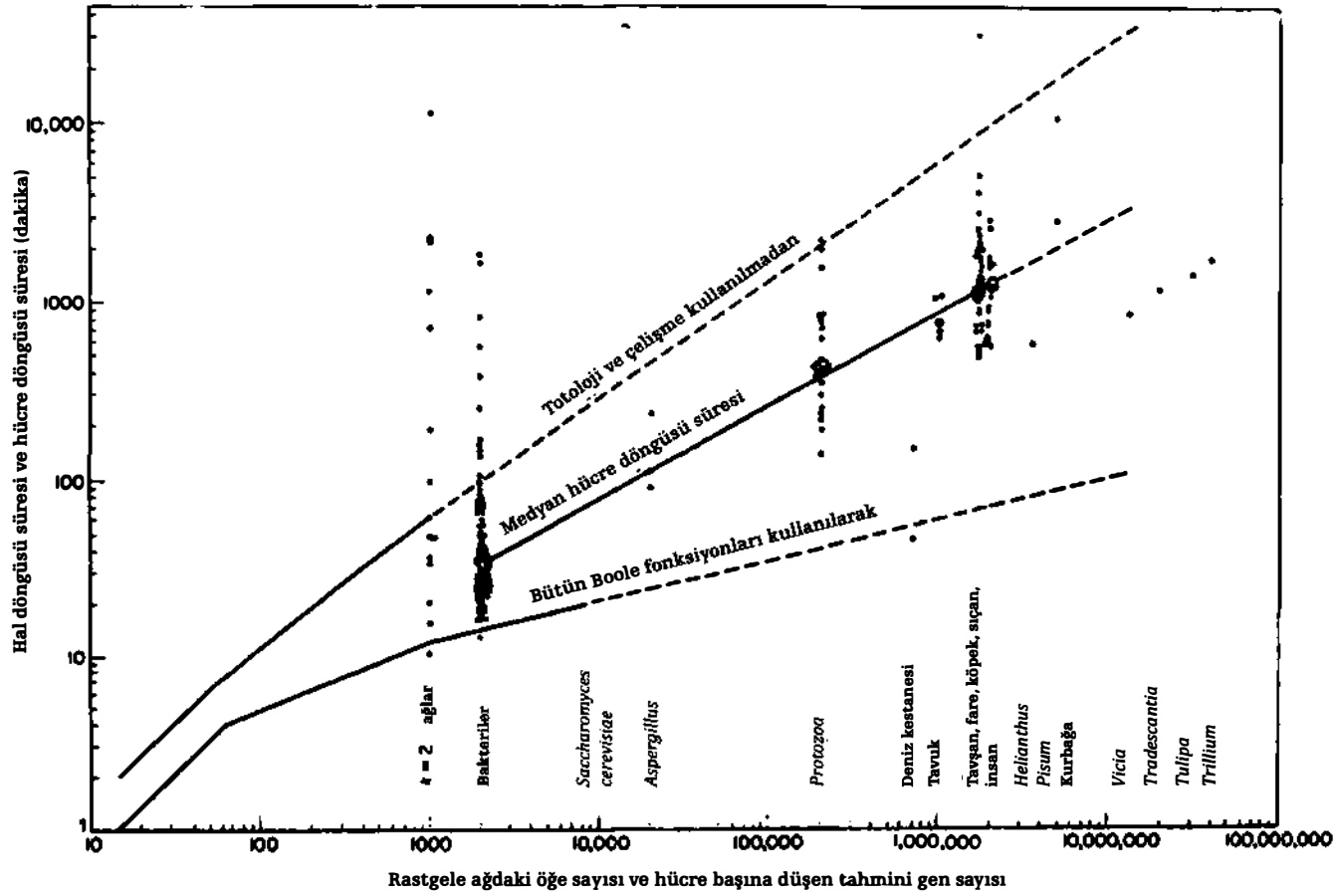
zincirleme sonuçları incelemek de mümkün. Örüntü tedirgenmiş eski örüntüye geri dönüyor mu? Sistem bir başka normal gen ifadesi örüntüsüne mi geçiyor? Yeni bir örüntüye mi geçiyor? Tartıştığımız teoride, tek bir genin aktivitesini değiştiren tedirgenmelerin *çoğu karşısında kararlılığını sürdüren ama bazıları karşısında sürdüremeyen* hücre tiplerini çekici sayan bir görüşün savunulduğunu vurgulamak istiyorum. Bir hücre tipi bu tür tedirgenmelerin hepsi karşısında kararlılığını sürdürebiliyorsa, duyarlı özgül bir gene uygulanan tek bir hormonal sinyalle bir hücre tipi çekicisinden bir diğerine farklılaşmaya neden olmak imkansız olurdu.

İlginçtir, mevcut doğrudan veriler henüz hücre tiplerinin çekiciler olduğunu yeterince gösteremese de, hücre döngüsünde faz reset verilerinin bazı özellikleri mitoz döngüsünün bir çekici olduğunu düşündürüyor. Şimdi kısaca bunu tartışacağız.

Beklenen Hücre Döngüsü Süreleri

Senkron geçişli bir $K = 2$ ya da kanalize edici Boole ağında beklenen hal döngüsü uzunluğu $\sqrt{N}$ dolaylarında. Daha önce belirtildiği gibi, bu durumda gene aktivitesinin belli bir halinin tekrarlanma süresi 10 bin geni olan bir genomda 100, 100 bin geni olan bir genomda ise yalnızca 317 olacaktır. Biraz önce belirtildiği gibi, geçişlerin senkron olmadığı modellerde bu uzunluk çok fazla değişmiyor. Transkripsiyon ya da translasyonun açılıp kapanması zaman gerektiriyor. Örnek verirsek, bu süre bakterilerde birkaç dakika dolaylarında, ökaryotlarda ise bunun on katı kadar. Dolayısıyla, döngü sürecinde 100 gen ifadesi örüntüsünden geçen bir ökaryotta beklenen tekrarlanma süresi 1000 dakika ya da 16,6 saat dolaylarında olacaktır. O halde, genom ağlarının düzenli rejimde oldukları hipotezi bize her şeyden önce, hücrelerin çekicilerindeki döngüleri *biyolojik olarak mantıklı sürelerde gerçekleşebileceklerini* düşündürecektir. Genom sistemlerinde düşük düzeyde bağlantısallık ve kanalize edici fonksiyonların varlığı gibi yerleşik lokal özellikler göz önüne alındığında, aslında bunun gerçekleşmesi için seçilimin müdahalesi gerekmiyor; bu durum ve söz konusu genom düzenleyici sistemler sınıfının kendiliğinden örgütlenmiş niteliklerinden biri. Hücre tipleri birer çekiciyse, bu çekicilerin kısa bir zaman diliminde kat edilebilecek kadar küçük olmaları gerekir.

Hücrelerde en belirgin döngüsel sürecin mitoz döngüsü olduğu açık. Dolayısıyla, şimdi de farklı büyüklüklerdeki ağlarda hal döngüsü uzunluklarının dağılımını ve ağ büyüklüğü arttıkça dağılımda gerçekleşen değişiklikleri temel alarak, organizmalardaki mitoz döngüsü sürelerinin dağılımı konusunda tahmin geliştirmemizin mümkün olup olmadığına bakalım. Bakterilerden memelilere kadar farklı organizmaları ve geniş bir yelpazeye yayılmış farklı koşulları temel alan şekil 12.11'de, her bir organizmadaki farklı hücre tiplerinde hücre başına düşen DNA miktarının fonksiyonu olarak mitoz döngüsü sürelerinin dağılımı



Şekil 12.11 Hücre replikasyonu süresi logaritmasıyla, (hücre başına DNA miktarıyla orantılı olduğu varsayılarak) hücre başına düşen tahmini gen sayısı logaritmasının karşılaştırması. Biyolojik veriler boyunca ilerleyen düz çizgi medyan replikasyon sürelerini birbirine bağlıyor. Modeldeki 1024 gene ait Boole ağları verileri, ağlar için "Totoloji" ve "Çelişme" hariç tutularak iki girdiye ait bütün Boole fonksiyonları temelinde hesaplanan hal döngüsü uzunluklarının dağılımını gösteriyor. Şekilde K = 2 girdili Boole ağlarında farklı ağ büyüklükleri için hesaplanan medyan hal döngüsü uzunluklarında, "Totoloji" ve "Çelişme" hariç tutularak iki girdiye ait bütün Boole fonksiyonları temel alındı.

görülüyor. Şekilde 200 geni olan ağlarda hal döngüsü uzunluklarının dağılımıyla birlikte, hal döngüsü uzunluklarının ikili gen sayısıyla kare kök ilişkisi gösteriliyor. Şaşırtıcı sayıda özelliğin birbirine benzediğini görüyoruz. Birincisi, zaman ölçüsünü saatler olarak ele almanın doğru olduğu anlaşılıyor. Hiç de böyle olmayabilirdi. İkincisi, geniş bir yelpazeye yayılmış bu şubelerde medyan mitoz süresinin gerçekten de hücre başına düşen DNA miktarının karekök fonksiyonu olarak arttığını görüyoruz. Üçüncüsü, döngü süresinin logaritmik değerlerdeki dağılımını gösteren bir şemada bile, hem aynı büyüklükteki Boole ağlarında hem de aynı genomik karmaşıklıktaki hücrelerde benzeri bir çarpık dağılım gözlemleniyor ve olguların büyük çoğunluğunda döngü sürelerinin kısa olduğu görülürken, az sayıda örnekte çok uzun döngü süreleri göze çarpıyor.

Hücre bölünmesinin gözlemlenen süresi (saatler ya da onlarca saat sürmesi), şubeler arasında genomun karmaşıklık düzeyi ve hücre bölünmesi süresi açısından gözlemlenen ilişkiler hücre düzeyindeki yaşamın temel özellikleri. Düzenli rejimde karmaşık Boole ağlarındaki döngü sürelerinin dağılımına ilişkin topluluk teorisi gözlemlenen dağılımlara uyuyor. Teorinin fenomenleri açıkladığı sonucuna varmak için henüz erken, ama teorinin geçersiz olduğunu ileri sürmek için daha da erken. Günümüzde bu yaklaşım yalnızca gözlemlenen dağılımları öngörmeye olanak veriyor. Bundan sora ele alacağımız diğer bazı modellerde mitoz döngünün kontrolü biraz daha ayrıntılı inceleniyor ama şubeler boyunca döngü sürelerinin dağılımı temel alınmıyor.

Salınımlı ağ bakış açısı mitoz döngüsü üzerine yapılmış mevcut çalışmaların çoğuyla büyük ölçüde uyumlu ve onlarla birleştirilebilir. Döngü genellikle dört aşamada analiz ediliyor: mitoz, mitozla DNA replikasyonunun başlaması arasındaki G1 dönemi, DNA replikasyonunun gerçekleştiği S dönemi ve ardından bir sonraki mitoza kadar geçen G2 dönemi. Mitoz süresinin kontrolüne ilişkin başlıca üç fikir var:

1. Uzunluğu belirsiz olan bir G1 ara dönemi sonucunda S, G2 ve mitoz dönemlerinin stokastik sabitlenmesi.
2. Hücreleri mitoz döngüsünün belli fazlarında bloke eden mutasyonların birikimini temel alan bir mitoz döngüsü modeli. Bu alanda en iyi çalışma mayalarda yürütüldü (Hartwell, Culotti vd. 1974). İlk başta mitoz döngüsünün, her biri bir sonraki adım için gerekli ve yeterli basit bir dizi döngüsel olay olduğu şeklinde naif bir düşünce egemendi. Daha sonra bir olayı bloke eden bir mutantın bütün hücreleri döngünün o aşamasında topladığı düşünülüyordu. Oysa durum bundan daha karmaşık. Mayalarda DNA replikasyonunu bloke eden ama ritmik tomurcuklanma döngülerinin devam etmesine izin veren mutantlar var. Ayrıca, tomurcuklanmayı bloke eden ama ritmik DNA sentezi döngülerine izin veren mutantlar da var. Nedensel olaylar döngülerinin, birden çok döngüsel yolun bulunduğu *çoklamalı (mültipleks) bir ağ* oluşturduğu açık.

3. Mitoz sürecinde akış yönündeki olayları tetiklemek için gerekli limit döngü, dinamik değişkenlerinden birinin ya da birden çoğunun konsantrasyonunu eşik değer sayan bir limit döngü salınım üreteci niteliğindeki merkezi bir saat tarafından yönetilen bir mitoz döngüsü (Kauffman ve Wille 1975; Shymko, Klevecz ve Kauffman 1984). Burada limit döngüler kararlı salınımları betimleyen birer çekici oluyor (Winfree 1980,1987). Salınımlı sistem tedirgenmeyle limit döngü dışına çıkarsa, salınımlı sistem limit döngüye *geri dönüyor* ama döndüğü nokta tedirgenmeye uğramış bir faz oluyor. Bu durumda herhangi bir limit döngü için, sistemin tedirgenme öncesinde bulunduğu faza ve tedirgenmenin şiddetine bağlı olarak ulaşılan yeni fazı gösteren bir eşleme yapılabilir. Bu eşleme bize "faz reset eğrisi" olarak da adlandırılan bir *faz yanıtı eğrisi* veriyor (Winfree 1980, 1987). Limit döngü modelinin yararlarından biri, dinamik sistemi geçici olarak limit döngüden çıkardığı düşünülen sıcaklık benzeri tedirgenmelere tabi olan hücrelerde gözlemlenen faz yanıtı davranışlarını açıklayabilmesi (Kauffman ve Wille 1975; Willie, Scheffey ve Kauffman 1977; Shymko, Klevecz ve Kauffman 1984). Sistemin tedirgenme olmasa limit döngüde bulunacağı yerle karşılaştırıldığında tedirgenme sonucu bulunduğu yerin ölçülmesi bize tedirgenmeye bağlı faz yanıtını veriyor. Sürekli hal uzaylarında limit döngüler sürekli diferansiyel denklemlerle doğal olarak düzgün faz yanıtları veriyorlar. Uygulanan tedirgenmedeki ufak değişikliklerin çoğunda genellikle yeni faz pek az farklı oluyor.

Bölünen hücrelerde gözlemlenen bu düzgün faz yanıtı davranışı, hücrelerin altta yatan bir tür çekiciye göre döngü yaptığını ve tedirgenmeye uğrayınca kararlı bir şekilde ona döndüğünü düşündüren güçlü bir bulgu. Bir başka ifadeyle, düzgün faz yanıtı hiç değilse hücre döngülerinin çekiciler olduğunu düşündürüyor. Nitekim, siklin, kinazlar ve defosforilazlar da dahil olmak üzere ökaryotik hücre döngüsünün bileşenleri üzerinde yapılan en yeni çalışmaların sonuçları, hiç değilse birkaç biyokimyasal değişkeni kapsayan modellere dayanan limit döngü teorisiyle bütünüyle tutarlı.

Önceki limit döngü modellerine ait kalitatif kestirimlerin yeni anlayışımız temelinde test edilmesi gerekiyor. Örneğin, mitoz döngüsü, bazı biyokimyasal değişkenlerin limit döngüsüyle kontrol ediliyorsa ve mitozun ya da hücredeki diğer bazı olayların tetiklenmesi için bunlardan birinin ya da birkaçının belli bir eşiğe gelmesi gerekiyorsa, o zaman (ısı, şok, protein sentezi inhibisyonu ya da özgül genlerin geçici olarak inaktifleştirilmesi gibi) uygun tedirgenmelerin bir ya da birden çok *eşik altı salınım* döngüsüne neden olması beklenecektir. Bu alt döngüler normalde tetiklenen olayın atlanmasına yol açacak ve bu olaylar, yine tedirgenmeyle indüklenen bir faz yanıtı olsun ya da olmasın bir ya da birkaç

döngü sonra gerçekleşecektir. Mitozun atlandığı ve eşik altı salınımların var olduğu bu türden kanıtlara eski literatürde de rastlıyoruz (Wille, Scheffey ve Kauffman 1977; Shymko, Klevecz ve Kauffman 1984). Aynı çerçevede, G0 dinlenme hali merkezi saatteki salınımlı bir rejimden bir kalıcı hal rejimine çatallanma olarak düşünülebilir. Kaldı ki, mitoz bir limit döngüyle yönetiliyorsa, o zaman birçok embriyonun erken evresinde senkron bölünmelerden senkron olmayan bölünmelere geçişi de, difüzyona karşı hücreler arasındaki engellerin artması sonucunda sistemlerin uzaysal homojen davranışlardan faz dalgalarıyla yayılan davranışlara yönelmesi şeklinde anlamaya çalışabiliriz.

Öte yandan, gerçek hücre sistemlerinde yüzlerce ya da binlerce bağlantılı biyokimyasal bulunduğuna göre, bu gibi sistemlerde düzgün faz yanıtı davranışı bekleyebilir miyiz? Çarpıcı bir bulgu ama ayrık zamanlı açık–kapalı anahtarlama ağlarının en aşırı biçimlerinde bile $K = 2$ ya da kanalize edici toplulukta bu düzgün nitelikle de karşılaşıyoruz. Sistem tedirgenmeyle hal döngüsünün dışına çıkarılırsa, neredeyse tedirgenmeye uğramamış kopyayla aynı fazda döngüsüne geri dönüyor (Gelfand ve Walker 1984). Bu davranışın sürekli sistemlere genelleştirilmesi mümkün olabilir. Düzenli rejimdeki salınımlı doğrusal olmayan bağlantılı geniş sistemlerde bile düzgün faz yanıtıyla karşılaşmayı bekleyebiliriz.

Karmaşık bir ağda döngüsel bir çekici olarak hücre tipi imgesinde, limit döngü tablosuyla çoklamalı döngüsel ağ olayları tablosunu bir araya getirmiş oluyoruz. "A geni açılıyor" cümleciğinin yerine "hücrede A olayı gerçekleşiyor" cümleciğini, *cis* ve *trans* genin kontrolü yerine de daha genel bir kavram olan bütün bir genom sisteminin kontrolü ifadesini geçirdiğimizi hayal edin. Bu durumda, sistemde olay başına az sayıda girdi düştüğü ve Boole idealleştirmesinde olaylar kanalize edici fonksiyonlarla yönetildiği sürece, Boole idealleştirmesinde çekicilerdeki ardışık hal sayısı, varlığı ya da yokluğuyla belli bir olayı oluşturan süreç sayısının yaklaşık kare kökü kadar olacaktır. Bu ağlardaki nedensel ağlar çoklamalı nitelikte. Bir olayın ya da sürecin bloke edilmesi çoğu zaman döngünün başka nedensel yollardan ilerleyerek devam etmesine olanak veriyor. Bu durumda, Boole modellerinde ve gerçek hücrelerde döngü sürelerinin istatistiksel dağılımları arasındaki benzerlik, pekâlâ bu fenomenlerin dağılımını şubelerdeki hücrelerin dağılımı olarak ele alan bir teori doğrultusunda atılacak ilk adım olarak ciddiye alınabilir.

Tarih Dışı Evrenseller mi Söz Konusu?

Hipotezlerimizi ele alalım. Artık elimizde iki sonuç var:

1. Hücre tiplerinin kısıtlanmış gen ifadesi örüntüleri olduğunu söylememiz gerekiyor.

2. Mitoz döngü sürelerinin birçok şubede gözlemlenebilen bir dağılım gösterdiğini söyleyebiliriz.

O zaman şu soruyu sorabiliriz: Gözlemlenen dağılım bize yüksek ökaryotlarda genellikle birkaç saatle bir gün arasında değişen hücre döngüsü süresinin doğrudan seçilimin etkisine bağlı olduğunu yansıtıyor mu? Farklı şubeler arasında benzerlikler ortak bir atadan gelmekle açıklanabilir mi? Ya da bu tablo gen (ya da olay) başına az sayıda girdi düşen ve kanalize edici fonksiyonları kullanan genom sistemlerindeki niteliklerin kendiliğinden dağılımını mı yansıtıyor? Tek düzen kaynağının Darwinci seçilim olduğunu temel alan güncel dünya görüşümüzde farklı organizmalarda ortak özellikler gözlemlenince bunların daima seçilimle ve ortak bir atadan gelmeyle açıklandığını tekrar tekrar belirttim. Oysa bu tabloda farklı tipte biyolojik evrenseller oluşturmaya aday olabilecek nitelikler karşımıza çıkıyor. Organizmalarda düzenli rejimin egemen olmasının kanalize edici topluluk üyesi olmalarının bir sonucu olduğunu varsayarsak, bu üyelik seçilimi yansıtıyor olsa bile, buradan kolayca diğer niteliklerin tarih dışı evrenseller olduğu sonucuna varabiliriz. Böyle bir tablo, bir niteliğin seçilmesinin "beraberinde" ilkiyle bağlantılı diğer niteliklerin de gelmesine yol açabilir diyen Darwin'in sözlerine aykırı sayılamaz, ama Darwinci görüşün özünü ihlal ediyor çünkü bağıntılı nitelikler o kadar düzenli ve söz konusu genom sistemi topluluğunun öylesine derin ortak özellikleri ki seçilimin bunlardan kaçınması mümkün değil. Bu durumda organizmalardaki düzen artık onların evrensel ve sabitlenmiş bir varoluş tarzı olarak oluyor.

Beklenen Hücre Tipi Sayısı

Eğer hücre tipi bir çekici sayılabilirse, o zaman dinamik dağarcıktaki çekici sayısı o genomun oluşturabileceği hücre tipi sayısına eşit olacaktır. Dolayısıyla, topluluk teorisi bize *bir organizmada beklenen tahmini hücre tipi sayısını hesaplama* yolu sunuyor. Düzenli rejimdeki kanalize edici toplulukta hücre tipi sayısının genom düzenleyici sistemdeki gen ve işlem süreci sayısının yaklaşık karekök fonksiyonuyla artarak, yaklaşık 100 bin geni olan insanda 317'ye ulaşmasını bekliyoruz. $K > 5$ ile $K = N$ olduğunda çekici sayısı, bağlantılı gen ve işlem sayısıyla birlikte kabaca doğrusal olarak artıyor. Böylece, $K = 2$ ile $K = N$ arasında değişen muazzam genişlikteki bu toplulukta, hücre tipi sayısının genomun karmaşıklık düzeyinin kare kökü ile doğrusal fonksiyonu arasında bir sayı olacağını öngören sağlam bir sonuca varabiliyoruz.

Şekil 12.7'de çok sayıda şubede hücre başına düşen DNA miktarına göre hücre tipi sayıları gösteriliyordu ve insanda bu sayının yaklaşık 254 olduğunu görmüştük. Daha önce belirtildiği gibi, hücre tipi sayısı DNA miktarının karekök fonksiyonuyla artıyor. DNA miktarı yerine, kaba bir tahmini yapısal gen sayısı kullanılırsa, hücre tipi sayısının yapısal gen sayısıyla kabaca doğ-

rusal olarak arttığını görürüz. Bu sayı transkripsiyonu yapılmayan düzenleyici dizileri ve diğer zincirleme kontrol bileşenlerini kapsamıyor; bu da, histoloji alanın ölçütlerini kullanırsak, yukarıda varılan sonuçla uyumlu olarak hücre tipi sayısının doğrusal olarak ve genomun karmaşıklık düzeyinin kare köküyle arttığını söylemenin yerinde olabileceğini gösteriyor. Hücre tiplerinin daha ayrıntılı ölçütlerle ayırt edilmesi durumunda, organizma başına düşen hücre tipi sayısı orantılı olarak artacak, böylece genomun karmaşıklık düzeyiyle şubelerdeki hücre tipi sayıları arasında kuvvet yasası ilişkisi olduğuna işaret eden logaritmik eğim değişmeyecektir.

Özetlersek, en iyi ihtimalle hücre tipi sayısı gen sayısının *fraksiyonel kuvvetiyle* artması gerektiği sonucuna varıyoruz. Çekici sayısı düzenli rejimde gen sayısının 0,5'inci kuvvetiyle arttığına, kaotik rejimde ise gen sayısının 1,0'ıncı kuvvetiyle arttığına göre, düzenli rejimdeki, hatta belki de düzenle kaos arasındaki sınıra yakın konumdaki genom ağı modellerimizin gerçekten de şubeler boyunca hücre tipi sayısıyla genomun karmaşıklık düzeyi arasındaki ilişkiyle uyumlu olduğu ve kestirimler yapmamıza olanak verdiği sonucuna varabiliriz.

C Değeri Paradoksu

Gelişim biyolojisindeki kafa karıştırıcı sorulardan birine *C* değeri paradoksu adı veriliyor (Alberts, Bray vd. 1983). aslında birbirinden ayrılabilen iki sorun var:

1. Göründüğü kadarıyla, herhangi bir genomun karmaşıklık düzeyiyle söz konusu genom tarafından üretilen organizmaların karmaşıklık düzeyi arasında zayıf bir bağıntı var. Nitekim memelilerde hücre başına düşen DND miktarı, çok basit olan çok hücreli hayvanların neredeyse 1000 katı, ama memeliler onlardan 1000 kat daha karmaşık görünmüyor.
2. Görünüşte aynı karmaşıklık düzeyinde olan farklı çok hücreli hayvanlarda DNA miktarları çok farklı olabiliyor.

Birinci paradoks araştırmakta olduğumuz topluluk teorisiyle ilişkili. $K = 2$ ve kanalize edici bütünlerde hücre tipi sayısı yalnızca gen sayısının karekök fonksiyonuyla artıyor. Başka türlü ifade edersek, genomun karmaşıklığı arttıkça, bir sonraki yeni hücre tipinin eklenmesi için giderek daha fazla yeni gen gerekiyor.

Bir Başka Evrensel Nitelik mi?

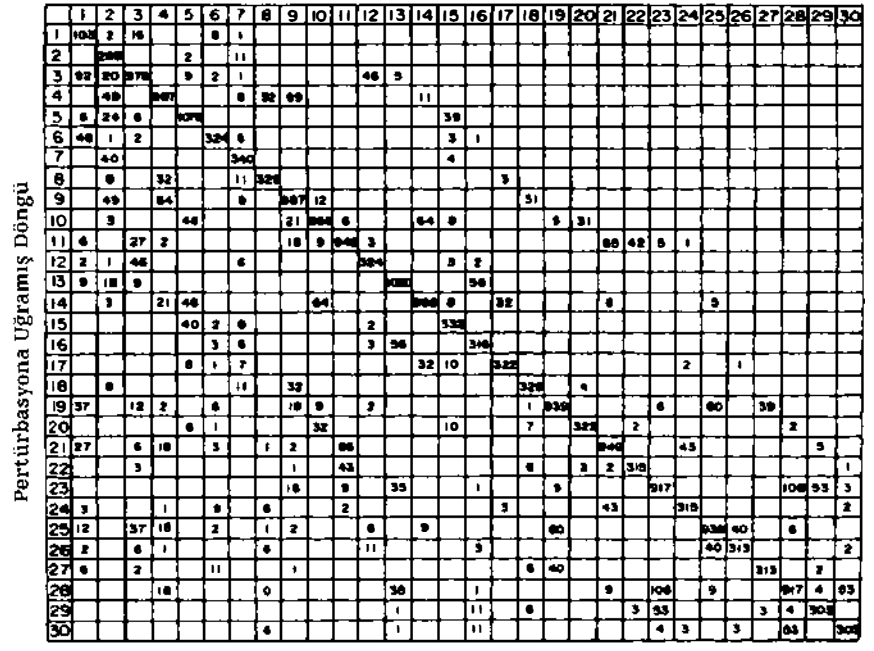
Organizma başına düşen hücre tipi sayısıyla çok sayıda şube boyunca genom karmaşıklığı dağılımlarının karşılaştırması, seçilimle ayıklanmayı yansıtıyor olabilir. Ama incelediğimiz teoriler sınıfının kestirim kapasiteleri çerçevesinde farklı bir hipotez üzerinde de düşünmemek zor. Kanalize edici toplulukla sınırlı genom sistemleri inşa ettiğinizde, organizmalar hücre tiplerinde gözlem-

lediğimiz bu dağılımı seçilim olmaksızın da gösterecektir. Ölçeklenme yasası evrensel bir nitelik olabilir.

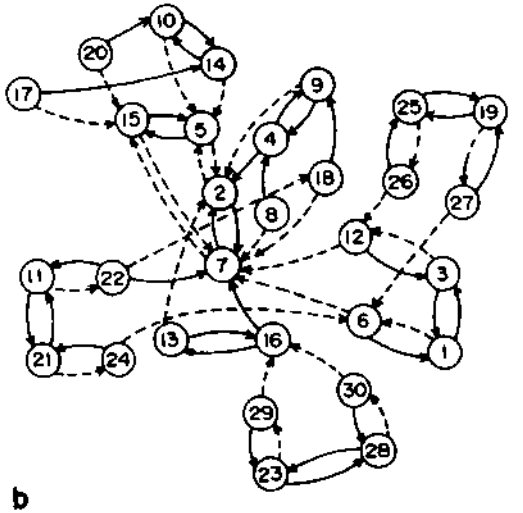
Hücre Tiplerinin Tedirgenme Karşısında Homeostatik Kararlılığı: Genel Bir Homeostazi Teorisine Doğru

Derin bir homeostazi teorisine ihtiyacımız var. Karmaşık dinamik sistemlerin davranışlarının kısıtlandığı ve bu davranışların tedirgenmeler karşısında kararlı olduğu bir konuma yerleşmesi hangi koşullarda gerçekleşebiliyor? Böyle bir düzenli davranış nasıl evrildi? Homeostazinin kökeninde tedirgenme ardından sistemin tamponlu geri dönüş kapasitesi olması anlamına geliyor. Düzenli rejimdeki dinamik sistemlerde minimal tedirgenmelerin çoğu karşısında kararlılığı koruyan çekiciler bulunduğunu bildiğimize göre, artık elimizde böyle bir genel teorinin ilk adımı var. $K = 2$ ve kanalize edici ağlarda tek başına herhangi bir gen aktivitesinin geçici olarak tersine döndüğü minimal tedirgenmelerin yüzde 80'inde, hatta daha fazlasında sistemler aynı hal döngüsü çekicisine geri dönüyor. Şekil 12.12*a*'da 30 hal döngüsü olan bir sistem görülüyor. Tedirgenmelerden sonra sistemin genellikle tedirgendiği hal döngüsüne geri döndüğünü görüyoruz. Bir başka hal döngüsüne geçse bile, genellikle her bir hal döngüsü diğer 29 döngüden yalnızca birine ya da birkaçına erişilebiliyor. Bu da modeldeki hücre tiplerinin her birinin tedirgenmelerin çoğu karşısında kararlılığını koruduğunu ve tek başına herhangi bir gen aktivitesinin geçici olarak tersine dönmesi durumunda yalnızca az sayıda hücre tipine "farklılaşabileceğini" ortaya koyuyor.

Peki bu kanalize edici topluluk ne? Düşük bağlantısallık (K = 2) tam da yüksek moleküler özgüllük demek. Yukarıda vurgulandığı gibi, kanalize edici Boole fonksiyonları inşa edilebilecek en basit moleküler kinetik kurallarını oluşturuyor. Aynı allosterik nokta üzerinde etkili olan şu ya da bu allosterik efektör tarafından aktive edilen bir enzim yapmak kolay. Bu noktanın ayrım gözetmeksizin birine ya da ötekine bağlanması yeter. Oysa *kanalize edici olmayan* "Dışlamalı Ya da" fonksiyonunu gerçekleştiren bir enzimi yaratmak için, enzimin iki allosterik noktası olması ve bunların ikisine birden değil yalnızca birine bağlandığında aktifleşmesi gerekir. Bu ikinci durumun gerçekleşmesi daha zor. Bu durumda da geniş çaplı dinamik homeostazinin moleküler özgüllük ve basitliğin kaçınılmaz sonucu olduğu hipotezine varıyoruz. Bu genel sonuçla otokatalitik peptid ya da RNA polimer sistemlerinin evrimini açıklayabiliriz. Buna dayanarak hücre tipleri de açıklanabilir ve bu dikkat çekici bazı sonuçlara yol açar. Varılacak sonuçların en önemlisi de, sürece seçilim daha fazla müdahale etmese bile, tek başına kanalize edici bir topluluğun üyesi olmayı sağlayan moleküler özgüllük ve basitliğin hücre tiplerinde gözlemlenen homeostaziyi açıklamaya yeterli olması. Bir karaciğer parankim hücresi saldırıların çoğu karşısında bir karaciğer parankim hücresi olarak kalmaya devam edecektir.



a



b

Kısıtlı Farklılaşma Yolları

Hücre tipi bir çekiciyse, o zaman farklılaşma eksojen sinyaller ya da bölünme sırasında hücre bileşenlerinin asimetrik dağılımı sonucunda bir çekiciden diğerine geçiştir. Kanalize edici toplulukta herhangi bir hücre tipinde tek bir hedef noktası olan genlerin aktivitesini değiştiren hormonal ya da diğer bazı sinyallerle farklılaşma tetiklendiğinde, bu hücre tipi yalnızca az sayıda komşu hücre tiplerinden birine dönüşebiliyor. Bu da birçok sonucu olan önemli bir nitelik. Birincisi, herhangi bir hücre tipinin çok sayıda hücre tipine farklılaşabilmesi için, mutlaka ilk hücre tipinden başlayıp az sayıda yakın koşusuna uğrayarak dallanan farklılaşma yollarını izlemesi, ardından bunların da az sayıda komşusuna geçmesi, büyük bir hücre tipi kümesine ancak bu yolla ulaşabilmesi gerekiyor. Kısacası, *ontogenezin dallanan farklılaşma yolları etrafında örgütlenmesi gerekiyor*! Nitekim, bildiğimiz kadarıyla Paleozoik çağdan bu yana tek hücreli bütün hayvan ve bitkilerde ontogenez bu türden dallanan yollar etrafında örgütlenmekte (ör. bkz., Conklin 1905). Bu, hiç sorgulanmayan çok yaygın bir bilgi. Oysa ontogenezin böyle kökleşmiş bir özelliği olmasının neden zorunlu olduğu hiç de açık değil. Süngeri ele alalım. Daha önce farklılaşmış tek tek hücrelerine ayrıldığında, sünger rahatlıkla yeniden bir araya gelerek çalışan bir bütün oluşturabiliyor. Kolayca kafamızda önce birbirinin aynı çok sayıda hücre şeklinde çoğalan, ardından da bu hücrelerin çok sayıda farklı hücre tipine farklılaştığı bir sünger embriyosu canlandırabiliriz. Bu çok sayıda farklı hücre de sünger şeklinde örgütlenecektir. Oysa sünger böyle örgütlenmiyor. Bunun yerine, kendi dallanan farklılaşma yollarının izinden gidiyor (Wilmer 1970). Neden? Gerçekten neden? Süngerin işleyiş biçimi seçilimin

Şekil 12.12 (a) Bir ağdaki 30 hal döngüsünü ve hal döngüsünün belli bir halindeki tek bir genin o andaki aktivitesinin geçici olarak tersine dönüşüyle, ağdaki hal döngülerinin her birinden bir diğerine kaymaya yol açan birim tedirgenme toplamını listeleyen matris. Sistem genellikle tedirgendiği döngüye geri dönüyor, yani homeostaziye işaret ediyor. Matrisin her bir odacığındaki değerin toplam satır sayısına bölünmesi durumunda, seyrek bazı rastgele tedirgenmelerde hal döngüsü davranış biçimleri arasındaki geçiş olasılıklarının matrisi elde ediliyor; bu da bir Markov zinciri oluşturuyor. İki döngü arasındaki geçiş olasılıklarının çoğu zaman asimetrik olduğunu görüyoruz. (b) (a)'da gösterilen döngüler arasındaki geçişler. Kesintisiz oklar tedirgenmiş döngü dışında geçiş olasılığının en yüksek olduğu döngüye işaret ediyor; kesintili oklar da en yüksek ikinci olasılığı gösteriyor. Şekilde diğer geçişler gösterilmiyor. Döngü 2, 7, 5 ve 15, diğer döngülerin aktığı ergodik bir küme oluşturuyorlar. Şekle döngüler arasındaki bütün geçişler eklendiğinde, ergodik küme 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 15'ten oluşuyor. Geriye kalanlar bu ergodik kümeye doğru akan geçici döngüler. Seyrek olarak genlerden herhangi birinin aktivitesi tersine döndüğünde, ergodik kümedeki hücre tipleri birbirlerine ulaşabiliyorlar, ama küme dışındaki hücre tiplerine ulaşamıyorlar. (Kauffman 1969)

bir sonucu mu? Darwin'in işaret ettiği seçilim, onu ulaşılması gereken temel bir hedef olarak önüne koyduğu ve 600 milyon yıldan daha da uzun bir süredir oluşturmaya ve korumaya çabaladığı için mi ontogenezin bu özelliğiyle karşı karşıyayız? Yoksa bu bütün genom sistemlerinin derinlerinde yatan ve 600 milyon yıldır seçilimi kısıtlayarak onu kendisini kabullenmeye zorlayan kaçınılmaz bir evrensel özellik mi?

Dahası, eğer her hücre tipinin yalnızca birkaç komşu hücre tipi varsa ve bunlar tek bir gen aktivitesinin tersine dönmesine homeostatik yanıtla aynı hücre tipine geri dönerek ya da nadiren sayıca az olan bu komşulardan birine geçerek yanıt veriyorlarsa, o zaman bütün bu hücre tipleri az sayıda seçenek arasında asılı kalmış demektir. Bu durumda sistemdeki farklı genler üzerinde etki yapan birbirinden farklı dış uyaranlar kaçınılmaz olarak aynı geçişi tetikleyecektir. Bu da yanıtın özgüllüğünün büyük ölçüde uyarılan hücreye bağlı olduğunu, uyaran tipinin etkisinin çok hafif olduğunu gösterecektir. On dördüncü bölümde daha ayrıntılı tartışacağım gibi, ontogenezde indükleyici fenomenler hayati önem taşıyor. Nitekim, omurgalı gelişiminin erken evresinde, gastrulada henüz invajinasyonu başlamamış olan ektodermin altında, ona bitişik olarak içe katlanmış mezoderm yatıyor. Ve mezoderm kaynaklı indükleyici etkilerle üstteki ektoderm nöroektoderme farklılaşmaya başlıyor (Saxen ve Toivonen 1962). Geçmişteki araştırmacılar bu fenomeni indükleyen normal etkenleri aradılar. Kısa sürede (saf kimyasallar, pH değişiklikleri, hatta saf su gibi) çeşitli anormal etkenlerin ektodermin nöroektodermi oluşturmaya başlamasına yol açabildiği keşfedildi. Bu da embriyondaki ektodermin özgül olan ya da olmayan çeşitli uyaranlarla nöroektoderme dönüşmeye hazır, asılı kalmış bir pozisyonda beklediğini gösterdi. Asılı kalmak ya da sınırlı bir yanıtta yetkinleşme durumu (Waddington 1957, 1962) bir kaza sayılamaz; bu bir kere daha her bir hücre tipinin yalnızca birkaç komşusu olabileceği anlamına geliyor. Ayrıca, hücrenin belli bir indükleyici etken tarafından tetiklenebilmesi o hücre tipine bağlı bir özellik. Görüldüğü gibi, gelişim sürecindeki dallanma noktalarından geçerken hücrelerin yanıt verme yetkinlikleri değişiyor. Bütün bunlar ontogenezin mantığında yer alan derin yapılar. Kanımca bunların hepsi kanalize edici topluluk üyesi olmanın sonuçları. Seçilim ister istemez bu niteliklerle birlikte çalışmak zorunda. Bunlar da evrensel nitelikler arasında yer alıyor olabilir.

Organizmalar Bütün Hücre Tiplerini Kullanıyorlar mı: Kısıtlanmış Genel Erişebilirliğin Düşündürdükleri

Hücre tipi bir çekiciyse ve farklılaşma tedirgenmeler ya da sinyaller tarafından indüklenen çekiciler arasındaki geçişlerse, o zaman aklımıza şu sorunun gelmesi doğal: herhangi bir hücre tipinin genom dağarcığındaki *bütün* hücre tiplerine farklılaşma kapasitesi olabilir mi? Genellikle bu soruya "hayır" yanıtı

verilmesi beklenir. Kanalize edici toplulukta her bir hücre tipinin doğrudan farklılaşabileceği hücre tipi sayısı genellikle çok sınırlı. Bunu ifade eden yönlü grafın (Şekil 12.12) tipik özellikleri şunlar:

1. Hiçbir hücre tipi bütün hücre tiplerine erişemiyor.
2. Çok sayıda hücre tipi bir ya da birkaç adımla birbirlerine erişebiliyorlar. Bunu "aralarında güçlü bağlantılar olan hücre tipi kümesi" diye adlandıralım.
3. Bazı hücre tipleri bağlantıları olan bu hücre tipi kümesine erişebiliyor, ama bu kümeden ona erişilemiyor.

Dolayısıyla, bütün hücre tiplerini çekici sayarsak, bunun sonuçlarından biri genellikle hiçbir hücre tipinin geçerli bütün hücre tiplerine farklılaşmasının mümkün olmadığı sonucuna varmamız olacaktır. Bu da genomda *kullanılmayan* hücre tipleri bulunması gerektiğine işaret eder.

Güçlü bağlantıları olan hücre tipi kümesinin düşündürdüklerini aşağıda ele alacağız. Kısacası, bu kümenin varlığı, şu ya da bu ölçüde karmaşık bir ağda birbirlerine dönüşebilen başka hücre tipi kümelerinin de var olması gerektiğini düşündürüyor. Nitekim bu türden metaplaziler gözlemleniyor. Ancak genomun ontogenezde hücre tiplerinin yalnızca bir alt grubunu kullanması daha akla yakın bir sonucu düşündürüyor: Kullanılmayan hücre tipleri kanserleri de kapsayabilir.

Bir organizmanın hücre tiplerinin yalnızca bir alt grubunu kullanması ne anlama geliyor? İlk akla gelen hipotezlerden biri şu: Kullanılmayan hücre tipleri arasında bazıları entegre organizmada uyumsuz davranışlar gösteriyor olabilirler. Örneğin bunlar durmaksızın mitoz bölünme yaşamaya devam edebilirler. Bu da kullanılmayan hücre tiplerinden bazılarının kanser olduğu anlamına gelir. Bu durumda, normal hücrelerdeki genleri aktive eden uygunsuz kombinasyonların kansere neden olabileceğini düşünmek neredeyse kaçınılmaz. Bu da, uygunsuz aktivasyonu dönüşümle sonuçlanan genler saptanırsa buna şaşırmamalıyız demek (Braun 1968, 1969; Kauffman 1971*c*). Böyle uygunsuz aktivasyonlar mantıken genomun mutlaka mutant olmasını ve bu nedenle habis davranışa bir "farklılaşma hastalığı" olarak bakmamızı gerektirmez. Bu teorik yaklaşımın hakkını yememek için, bu öngörülerin 1971'de, günümüzde kanser araştırmalarında devrime yol açan viral, ardından da hücresel onkogenlerin keşfinden (Shih ve Weinberg 1982) çok önce yapıldığını belirtmekte yarar var. Bu çerçevede ele aldığımızda, onkogen öyküsünün henüz yeterince anlaşılmamış bazı özellikleri olduğunu söyleyebiliriz. Translokasyonlar (Leder, Battey vd. 1983), yeniden düzenlenmeler (Croce 1987) ya da promotör aktarmaları (Hayward, Neel ve Astrin 1981; Adams, Harris vd. 1985) gibi onkogenlere sıra dışı kontrol uygulayan kromozom mutasyonlarının karsinogenezde bir rolü olduğu açık. Bir başka olasılık da genetik açıdan normal hücrelerdeki anormal farklı-

laşmanın hücresel onkogenlerin sıra dışı aktivasyonuna yol açabilmesi. Ancak, bu gibi somatik mutasyon olayları olsa da olmasa da, genom sistemi zaten pek çok hücre tipi seçeneği üretebiliyor. O zaman asıl mesele, kanser hücrelerini kandırarak normal ya da selim hücrelere farklılaşmaya yönlendirmenin mümkün olup olmadığı. Bu soruya genelde olumlu yanıt verilebilir.

Embriyonel karsinomlar özellikle ilginç oluşumlar. Uygun koşullarda bu karsinomları selim davranmaya tetiklemek mümkün olabiliyor. Embriyonel karsinomlar, germ hücrelerinin öncüllerini oluşturan testis ya da over hücrelerinden kaynaklanıyor. Bu tümörlerin oluşturduğu teratomlarda, kökenlerinde başlıca üç hücre sınıfı –ektoderm, mezoderm, endoderm– olan doku hücreleri görülüyor. Nitekim teratomlarda bütünüyle rastgele kas hücrelerine, sinir hücrelerine ve kıl keseciklerine rastlamak pekâlâ mümkün. Mintz ve Illmensee (1975) gayet güzel bir dizi deneyde şimerik (karma hücreli) fare embriyoları oluşturmayı başardılar; bu yapılarda bazı hücreler normal fare embriyosundan alınmıştı, diğer bazıları bir testis teratokarsinomuna ait genetik olarak işaretlenmiş hücrelerdi. Şimerik embriyolar yalancı gebelik yaşayan dişilere aktarıldı ve bütünüyle normal fare yavruları doğdu. Bu fare yavrularının normal embriyo kökenli hücrelerle tümör dokusu hücrelerinin bileşiminden oluştukları görüldü. Böyle bir fare kümesini izleyen araştırmacılar şimerik yavrularda genetik olarak işaretlenmiş tümör hücrelerinin normal bir şekilde neredeyse bütün dokulara entegre olduğunu bildiriyorlar. Kısacası, normal bir indükleyici ve düzenleyici etkileşime maruz kaldıklarında, tümör hücreleri habis olmaktan çıkıyor ve bütünüyle selim bir davranışa geri dönüyor.

Tümörü tersine döndüren böyle sonuçlara başka sistemlerde de rastlanıyor. Örneğin su keleri kuyruğuna zift karsinojenleri uygulanarak tümör indüklenebiliyor (Braun 1968, 1969). Eğer bu tümörler kuyruğun vücuda bağlandığı bölümde oluşturulur ve kuyruğun ucu kesilirse, su keleri kuyruk ucunu yeniden oluşturuyor. Bu kesip atma ve yeniden oluşturma döngüsü bira kaç kez tekrarlandığında *tümör küçülüyor ve giderek yok oluyor* (Braun 1968, 1969). Bu etkinin kuyruğun yenilenmesi sırasında sürece katılan normal düzenleyici faktörler sayesinde gerçekleştiği tahmin ediliyor. Nöroblastoma ve retinoblastoma gibi bazı çocukluk kanserlerinin *in vivo* habis olmayan olgun hücre tiplerine farklılaşması iyi bilinen bir fenomen (Braun 1968, 1969; Kauffman 1971c; Klein 1987).

Viral ve kimyasal etkenlerce kendiliğinden indüklenmiş tümörlerde somatik hibridleşme sonucunda çok sayıda olguda tümörojenlik düzeyi düşük ya da tümörojen olmayan hücrelere farklılaşmanın gözlemlenmesi de habis davranıştan selim davranışa geçişe örnek oluşturuyor (özetleyen Klein 1987). Ayrıca habis davranıştan selim davranışa geri dönüşü, dönüşüm geçirmiş hücrelerin ölümüne yol açan negatif seçilimde (Rabinowitz ve Sachs 1970), daha yakın bir tarihte de pozitif seçilimde gözlemliyoruz (örn., Noda, Selinger vd. 1983). Bazı genlerin tümör baskılayıcı gen işlevi gördüğü açık. Örneğin, Knudson (1987)

retinoblastomanın genellikle özgül bir genin (RB–1) her iki alelinin kaybı sonucunda ortaya çıktığını düşünüyor. Normalde retinoblast farklılaştığında geri dönüşsüz olarak bölünme yetisini kaybeden bir retinosite dönüşüyor. Kalıtımsal olarak RB–1 geninin bir kopyası silinmiş çocuklar yaşamın ilk yılında retinoblastoma gelişme riskiyle karşı karşıya, ama beş yaşına geldiğinde artık bütün retinositleri farklılaşmış oluyor. Bu yaştan sonra diğer RB–1 kopyasını da kaybetse bile çocuk artık risk altında olmuyor. Göründüğü kadarıyla bu genin tek bir kopyası habis davranışa geçişi baskılamaya yetiyor. Retinoblastoma genetiği, normal RB–1 genlerinin anormal inaktivasyonu ile bu genler üzerindeki baskılamanın kalktığını ve dönüşüme olanak sağlandığını düşündürüyor.

Klein'ın (1987) belirttiği gibi, bazı habis oluşumlarda *in vitro* olarak terminal farklılaşma indüklenebiliyor. Bilinen bazı durumlarda da, normal hücreler tarafından üretilen küçük moleküllerin solid dokularda boşluk kavşaklarından (gap junction) yayılarak tümör hücresi öncüllerini etkisizleştirmesi yoluyla baskılama gerçekleşiyor (Paul 1988).

Bütün bu sonuçlar habis hücrelerin selim davranmaya indüklenmelerinin günümüzde sandığımızda daha sık gerçekleşen bir olgu olabileceğini düşündürüyor (Kauffman 1971c; Klein 1987). Ancak bu konuyla ilgilenirken serinkanlı yaklaşımdan uzaklaşmamak, tümörlerin çoğunun süreç içinde biriken çeşitli mutasyonlarla ilerlediğini gözden kaçırmamak gerek. Böyle anöploid hücreleri kandırarak selim davranışa yöneltmeyi ummak aslında pek sonuç vermeyebilir. Bununla birlikte, bu hücrelere özenle seçilmiş bazı normal hücresel gen kümelerinin entegre edilmesi ve bu hücrelerin birlikte ya da ardışık olarak aktive edilmesi yoluyla ileri derecede anöploid habis hücrelerde bile selim davranışa geçişi indüklemek mümkün olabilir.

Normal genomun normalde ontogenezde kullanılmayan hücre tipleri oluşturabileceği hipotezinin, deneysel araştırmalarda doğrudan incelenebilecek bir alan olduğunu vurgulamamız gerekiyor. Yukarıda belirtildiği gibi, günümüzde bile yüksek çözünürlüklü iki boyutlu jel analizi, yüksek bir kesinlikle çok sayıda gende protein sentezi örüntüsünün portresini çıkarmak ve farklı hücre tiplerini ayırt etmek açılarından yeterince güvenilir bir yöntem. Giderek herhangi bir organizmaya ait normal hücre tiplerine ilişkin veriler toplamayı ve bu temelde bir ya da birkaç genin geçici aktivasyonu ya da inhibisyonu yoluyla, diğer hücre tiplerinde bilinen normal protein ifadesinden farklı, yinelemeli yeni bir kararlı protein ifadesi örüntüsü oluşturmanın mümkün olup olmadığını araştımayı umabiliriz. Somatik mutasyonları dışlamak gerektiği açık, ama genelde bugün bile bu türden çalışmaların gerçekleşme olanağına sahip olmanın eşiğindeyiz.

Gelişim Yollarını Değiştirip Hücre Tiplerini Değiştirmeyen Mutasyonlar da Var Olabilir mi?

Tavukta diş (Kollar ve Fisher 1980) ve balinada bacak gibi (Andrews 1921) atavizm olgularının varlığı ve farklılaşmanın evrimi karşısında akla şu sorunun gelmesi kaçınılmaz: Gelişim yollarını değiştirip hücre tipini değiştirmeyen mutatlar da olabilir mi? Bu gibi olanakların varlığı yararlı olurdu; nitekim Şekil 12.8'de böyle bir örnek gösterilmişti. Özellikle kanalize edici genom sistemleri topluluğunda bu gibi kısıtlı bir değişiklik gerçekleştirmek kolay. Genlerin yüzde 70'e varan büyük bir bölümü aktif ya da inaktif sabit hallere yerleşip organizmanın bütün hücre tiplerinde sabit varoluşlarını sürdürüyorlar. Dolayısıyla, bütün hücre tiplerinde normalde sabit ve inaktif olan bir genin silinmesi hücrenin tipini *değiştirmeyecektir*. Ama bir hücre tipinden diğerine farklılaşma bir dış uyaranla ya da hücre bölünmesi sırasında materyalin asimetrik dağılımı sonucunda gerçekleştiyse, farklılaşma sırasında bu genin inaktif olması gerekmez. Bu nedenle de, böyle bir genin silinmesi, hangi uyaranların hücre tipini değiştirmeksizin hangi hücre tipleri arasındaki hangi farklılaşma adımlarına yol açacağını değiştirebilir. Nitekim, bu genom sistemi modellerinde bunun gerçekleşme yolları şaşırtıcı özelliklerle karşımıza çıkıyor: genellikle, bir rastgele mutasyon sınıfının seçici olarak belli farklılaşma yollarını kapsayan bir alt grupta değişikliğe yol açtığını görüyoruz. Farklılaşma yolları hücre tiplerinden bağımsız oluşabiliyor.

L sayıda hücre tipinden oluşan bir Boole genom sistemini ele alalım. Bu sistemdeki N sayıda genin yüzde 70'inin aktif ya da inaktif halde sabitlendiğini varsayalım; Bu durumda genlerin yaklaşık yüzde 35'i inaktif halde sabitlenmiş olur. Bu sistemde sabit inaktif genlerin sırayla tek tek her birinin silindiği simülasyonlar yapalım ve bu silinmelerin L sayıdaki hücre tipleri arasındaki farklılaşma yollarını nasıl etkilediğini belirleyelim. Hücre tipleri (L) arasında mümkün olan geçişleri L x L bir kare matriste kolayca göstermek mümkün; matrisin sol sütununda hal döngüsünün her bir hallinde N sayıda gene uygulanan bütün minimal tedirgenmelerle tedirgenen hücre tipleri, üst satırda da tedirgenen hücre tipinin değiştiği hücre tipi gösterilebilir. Şekil 12.12'de böyle bir örneğimiz var. Hücre tipi çoğu zaman aynı hücre tipine geri döndüğü için, Şekil 12.12*a*'da en çok girdinin ana köşegende yer aldığını görüyoruz. A hücre tipi B'ye farklılaşabildiğine, ama B hücre tipi A'ya dönüşemediğine göre, matris simetrik değil. Kutulardaki sıklıklar normalize edilerek, mümkün olan bütün minimal tedirgenmeler karşısında i hücre tipinin j hücre tipine dönüşme olasılığını hesaplamak mümkün elbette. O zaman satır toplamları 1,00, matris de tam bir Markov zinciri olacaktır. Yani, tek tek genlerin aktivitelerinin zaman zaman geçici olarak tersine döndüğü rastgele müdahaleler karşısında, herhangi bir hücre tipinden geçişin mümkün olduğu diğer her bir hücre tipine geçiş olasılıklarını gösteren bir matrisimiz olacaktır. Bu bağlamda inaktif bir geni

silen bir mutasyonun hücre tiplerini değiştirmediğini, ama matris girdilerinde değişikliklere yol açabileceğini ve böylece dalgalanmalar karşısında iki hücre tipi arasındaki geçiş olasılıklarını değiştirebileceğini görüyoruz.

Sayısal simülasyonlarda elde edilen çarpıcı sonuçları şunlar:

1. Bu gen silinmeleri karşısında matristeki L x L girdiden yalnızca birkaçı değişiyor, böylece *silinmeler farklılaşma yollarından yalnızca birkaçını değiştiriyor*. Bu da mutasyonların bir kerede bütün geçiş yollarını değiştirmeksizin, hücre tipleri arasında yalnızca bir ya da birkaç değişikliğe neden olması anlamına geliyor.
2. Sabit inaktif genlerin çoğu değişim geçirecek matristeki L x L sayıda girdinin bir alt grubunda örtüşmeye neden oluyor. Bu da bu sınıftaki mutantların çoğunun sayıca az olan hep aynı farklılaşma adımlarını etkileyebildiğini ortaya koyuyor.
3. Test edilen yüzde 35'lik bölümdeki mutantların çoğunda matrise eklenen her bir girdinin çok daha büyük bir olasılıkla arttığı ya da azaldığı görülüyor! Bu özellikle ilginç. Bu sonuç mutant sınıfında bir sonraki rastgele mutasyonun belli hücre tipleri arasındaki özgül geçiş olasılıklarını artırma ya da eksiltme olasılığının çok daha fazla olacağı anlamına geliyor. Bu durumda, özgül hücre tipleri arasındaki farklılaşma geçişlerini hızlandırıp yavaşlatabilen, böylece yolları açıp kapatabilen mutantların varlığı yanında, bu geçişlerdeki artış ve azalmaların eşit bir olasılıkla değişmemesinin karmaşık genom sistemlerinin genel bir niteliği olduğunu da anlıyoruz. Bu fikir bize nasıl gelirse gelsin, gelişim yollarında tercih edilen "yönlerin" varlığını "ortogenez" türünden bir şeyle, evrimin belli değişim yollarını tercih etmesini seçilim kısıtlamalarıyla değil, temeldeki sistemin *rastgele* mutasyonlar karşısında kendi tercihleri olmasıyla açıklıyor.

Bu sonuçlar bize deneye dayalı bir kestirim sunuyor. Bütün hücre tiplerinde transkripsiyonu yapılan çok sayıda gen bulunduğunu biliyoruz, ama genomda ayrıca hiçbir kararlı hücre tipinde transkripsiyonu *yapılmayan* çok sayıda gen olması gerektiğini de kestirebiliyoruz. Hücre tipleri arasındaki geçişlerde, yani kararlı hücre tipi seçenekleri arasındaki farklılaşmalarda rol oynayan başlıca adayların da, transkripsiyonu yapılmayan işte bu genler olabileceğini görüyoruz. Bu sonuçlar ikinci bir olgu kümesiyle de uyumlu. Soyun filogenetik süreciyle bağı olmayan bir takım "uydurma" özellik kümelerinin, kısacası homoplastik özelliklerin ortaya çıkışı ve yok oluşu, bunlar tam da belli hücre tiplerine ve doku tiplerine doğru yönelişi durduracak ya da açacak tarzda ayarlanabilen farklılaşma yollarına izin veren genom sistemlerinden bekleyeceğimiz şeyler.

Ortaklaşa Düzen: Zorlayıcı Yapılar ve Donmuş Bileşenlerin Perkolasyonu

Kanalize edici Boole ağları düzenli dinamikleri kristalize ediyorlar; bir başka deyişle, bunlar ağın dinamiklerinden *geniş kapsamlı zorlayıcı yapı* adı verilen özgül bir alt ağın doğup adeta kristalize olması sonucunda kendiliğinden var olan, düzenli rejime ait özellikler (Kauffman 1971a, 1974, 1984; Fogelman–Soulie 1984, 1985a, 1985b). Zorlayıcı yapıyı oluşturan genler sabitleşmiş aktif ya da inaktif hallerde sonlanıyorlar; zorlayıcı yapı perkolasyonla genom ağı boyunca yayılıyor ve genellikle ardında karmaşık örüntüleri özgürce açıp kapayan bir ya da birden çok donmamış gen adası bırakıyor. Bunlar işlevsel açıdan birbirlerinden yalıtılmış adalar ve yalıtılmış adalar kümesinin farklı davranış kombinasyonları bu gibi genom sistemlerindeki hücre tipi seçeneklerine denk düşüyor.

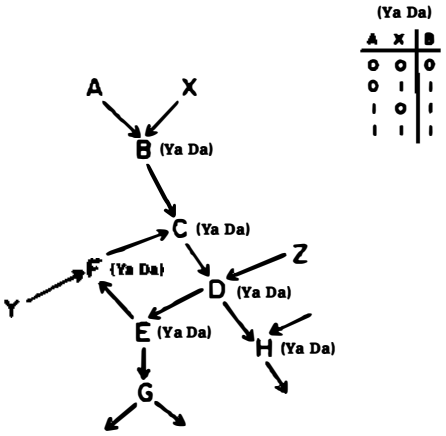
Zorlayıcı yapıların perkolasyonu ve Derrida'nın tavlamalı modeli, rastgele $K = 2$ Boole ağlarında ve kanalize edici toplulukta düzenin belirişini anlamaya yardım eden iki analitik yaklaşım. Beşinci bölümde her iki yaklaşımı da incelemiştik. Burada zorlayıcı yapıların özelliklerini hatırlatmak ve bunların bazı niteliklerini betimleyerek biyolojik sonuçları üzerine düşünmek istiyorum.

Zorlayıcı Yapılar ve Sabitleşmiş Halleri. Zorlayıcı yapılar perkolasyonla "zorlanmış" bir gen aktivitesi halinde sabitleşiyorlar. Her bir genin diğer iki genden girdi aldığı ($K = 2$) ve her bir genin kanalize edici bir fonksiyon olan "Ya da" fonksiyonuyla yönetildiği bir Boole ağı düşünelim. Belli bir gen aktif hale geçirilirse, bir sonraki anda ağ üzerinde bu genden sonra gelen genlerin her birinin aktif hale geçeceğini biliyoruz. Buna karşılık, üçüncü anda bu yavru genlerden hemen sonra gelen genlerin hepsinin aktifleşeceği de kesin. Demek ki, herhangi bir gen aktif hale geçirilince, bu aktif değer bağlantıda sonra gelen bütün genlere yayılıyor ve bu o genlerin diğer girdi değerlerinden bağımsız bir yayılma (Şekil 12.13). Bu bize en basit zorlayıcı yapı örneğini veriyor.

Şu üç koşul yerine gelirse A ve B genleri aralarında zorlayıcı bir bağ olan bağlantılı genler oluyorlar:

1. A Geni B geninin kanalize edici bir girdisi olmalı.
2. A Geni kendi girdileri üzerinde etkili kanalize edici bir fonksiyon ile düzenlenmeli.
3. A geninin kanalize edilmiş değeri (kendi girdileri tarafından güvence altına alınabilen A değeri) B değerini güvence altına alan değer olmalı.

Bu durumda, hem A hem de B "Ya da" fonksiyonuyla yönetiliyor. A'nın kendi girdileri tarafından kanalize edilebilen değeri 1 ve bu aynı zamanda B'nin bir sonraki anda aktifleşmesini güvence altına alan A değeri. Bu koşullar bir geçiş-



Şekil 12.13 "Ya da" Boole fonksiyonuyla yönetilen ikili öğeler arasındaki zorlayıcı yapı. Zorlayıcı 1 değeri döngüsel yapı boyunca aşağı doğru yayılıyor ve sonunda döngüdeki bütün öğelerin 1 değerinde olmaya zorlandığı bir halde donuyor. Artık bu yapı akış yönünde zorlanan sabit değerleri yayan bir döngü oluyor.

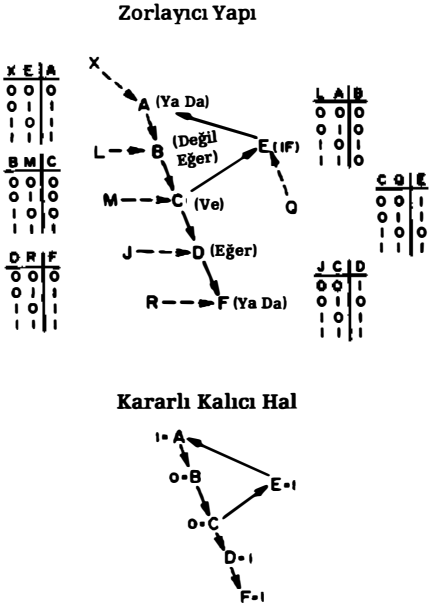
li ilişki yaratıyor ve eğer A B'yi, B de C'yi zorluyorsa, A'nın zorlayıcı değeri iki adım yayılıp C'yi kendi değerini almaya zorlamış oluyor. Bu durumda zorlayıcı yapılarla ilgili olarak varacağımız ilk önemli sonuç şu: Zorlanmış bir değer aşağı doğru zorlayıcı yapıda yayılırken, bu yayılma diğer düzenleyici girdilerden bu olaylar zincirine yönelebilecek tedirgenmelere karşı kapanıyor.

İki kanalize edici gen arasındaki bütün bağlantılar zorlayıcı nitelikte olmuyor. A "Ve" fonksiyonuyla ve B "Ya da" fonksiyonuyla yönetiliyorsa, A B'yi zorlayamaz. Bu durumda, girdilerinden herhangi biri inaktifse A inaktif olacağı için, A'nın kanalize edilebilen değeri 1 değil, 0 olur. A'nın 0 değeri B'nin herhangi bir değerini güvence altına alamayacağına göre, bu zorlayıcı bir bağlantı değildir.

Zorlayıcı bir yapıda uygun Boole fonksiyonlarının seçilmesi durumunda, zorlanan farklı değerler 0 ya da 1 olabilir. Şekil 12.14'te farklı genler için farklı fonksiyonların geçerli olduğu bir zorlayıcı yapı görülüyor; bu yapıda A değerinin 1 olması B değerini 0 olmaya zorluyor, B de C'ye 1 değerini zorluyor.

Zorlayıcı yapılar arasında tek bir gen tarafından düzenlenen genler de bulunabilir. Eğer A geni B geninden gelen tek bir girdiyle yönetiliyorsa ve B geni de kanalize edici bir fonksiyonla C ve D genleri tarafından yönetiliyorsa, o zaman C geni B aracılığıyla dolaylı yoldan A geninin davranışını kanalize etmektedir. B geni kendisine C geninin zorladığı değeri A genine de geçirir.

Zorlayıcı yapının ikinci önemli özelliği de zorlayıcı geri bildirim döngüleri oluşturabilmesi. Böyle bir döngünün en belirgin özelliği, bütün üyelerin belli değerlere zorlandığı bir kalıcı halde var olmaya mecbur olması. Döngü bu kalıcı halde dışarıdan gelen hiçbir tedirgenmeye geçit vermiyor. Örneğin, Şekil 12.14'teki zorlayıcı döngüde dört gen (A, B, C, E) ve zorlanmış dört değer (1001) var. Bu hale yerleştirilen her gen, döngü dışından aldığı girdi değerleri ne olursa olsun, döngüde kendisinden önce gelen zorlayıcı değer nedeniyle her an bu-



Şekil **12.14** *Çeşitli Boole fonksiyonlarıyla yönetilen ikili öğeler arasındaki zorlayıcı yapı. Zorlayıcı değerler döngüsel yapı boyunca aşağı doğru yayılıyor ve sonunda yapı zorlanmış bir halde donuyor. Artık bu yapı akış yönünde zorlanan sabit değerleri yayan bir döngü oluyor.*

lunduğu hali korumaya zorlanır. Dikkat ederseniz, her zorlayıcı döngünün ayırt edici üç niteliği daha var:

1. Döngünün ikinci bir kalıcı hali var; birincinin tamamlayıcısı olan bu hal her bir genin değeri tersine döndürüldüğünde ortaya çıkan her türlü tedirgenmeye açık kararsız bir hal.
2. Bu kararsızlık bir zorlayıcı döngüde genlerin girdilerinden herhangi biri bir döngü üyesini kendi değerini almaya zorlarsa, artık bu değerin döngüde durmaksızın yayılacağını ve bir daha yerinden edilemeyeceğini yansıtıyor. Dolayısıyla, döngü zorlanan değerleri biriktirme eğiliminde olacak ve sabit bir kalıcı halde kalmaya zorlanacaktır.
3. Döngü zorlandığı bu sabit hale bir kere yerleşince, zorlanmış bu sabit değerleri zorlayıcı yapıda sonra gelen bütün genlere yayacaktır. Dolayısıyla, zorlayıcı döngü ve sonra gelen genleri sabit bir kalıcı hale –zorlanmış hale– yerleşecek ve bundan böyle ağdaki diğer genlerin davranışından bağımsız olarak bu halde kalacaktır.

Bu *sabit davranışın yayılması* olgusu zorlayıcı yapıların başlıca sonucunu oluşturuyor. Perkolasyonla ağ boyunca yayılan bu sabit davranış, bize düzenli rejimin kristalleşmesini veriyor.

Ek bir nitelik de zorlayıcı döngünün, uzunlukları ya da faktörleri aralarında

asal olan alt döngülere sahip çoğul bağlantılı bir döngü olması durumunda ortaya çıkıyor. Bu durumda, eğer herhangi bir gen tek başına zorlanmış bir değere sahipse, bu asal sayıların çarpımıyla sabit bir sürenin sonunda zorlayıcı döngünün güçlü bağlantılı olduğu söylenecektir (Kauffman 1971a, 1971b, 1974).

***K* = 2 ve Kanalize Edici Ağlarda Zorlayıcı Yapı Perkolasyonu Beklenen Bir Durum.** Zorlayıcı yapıların perkolasyonunun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini belirleyen etmen, genom sisteminde genlere yönelik zorlayıcı bağlantı oranı tarafından yönetilen bir faz geçişi. Belli bir oranın üzerinde, zorlayıcı yapılar oluşuyor. Bunlar, kanalize edici fonksiyonlar kullanma yanlılığı olan $K = 2$ ağlarda ve $K > 2$ ağlarda kendiliğinden oluşuyor. Görüldüğü gibi, bir genom sisteminde kanalize edici fonksiyonların toplam fonksiyonlara oranı, sistemin düzenli, karmaşık ya da kaotik rejime yerleşmesini ayarlayabilen bir kontrol parametresi olarak karşımıza çıkıyor.

Genom ağındaki zorlayıcı yapılar genom sisteminin bağlantı şemasının mimari yapısının bütününü temsil eden yönlü grafın rastgele bir alt grafı. On birinci bölümde rastgele yönlü grafların bağlantısallık niteliklerine ilişkin gördüklerimiz, bizi genlere gelen zorlayıcı bağlantı oranı arttıkça faz geçişleri beklemeye yönlendiriyor. Zorlayıcı bağlantıları kırmızı renkte hayal edersek, oran artarken ilk başlarda yalnızca birbirinden ayrı tek tük kırmızı bağlantılar görürken, giderek kırmızı ağaççıkların belirmeye başladığını fark ederiz. Ancak kırmızı ok sayısı gen sayısına eşit olduğunda ansızın geniş bağlantıları olan kırmızı zorlayıcı yapılar belirir ve bir eşiğe ulaştığımızı anlarız. Bir başka deyişle, zorlayıcı bağlantıların toplam gen sayısına oranı yeterince arttığında, ansızın böyle geniş bir bağlantılı yapının perkolasyonu ya da kristalleşmesi gözlemleniyor. Bunu Şekil 5.5 ve 5.6'da görebiliyoruz.

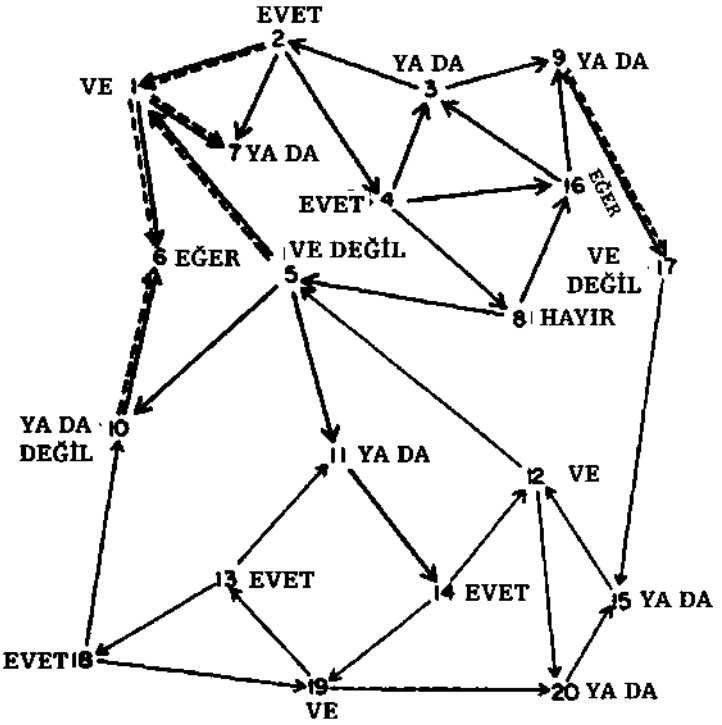
Perkolasyonla yayılan zorlayıcı yapılar $K = 2$ ağlarda kendiliğinden kristalleşirken, fonksiyon seçiminde kanalize edici fonksiyonlar doğrultusunda bir yanlılık yoksa $K > 2$ olduğunda ortaya çıkmaz. $K = 2$ girdilerin Boole fonksiyonlarının sekizi tam anlamıyla kanalize edici fonksiyonlar ve girdilerden biri ya da diğerinde dört "Evet" ya da "Hayır" fonksiyonu olması durumunda zorlayıcı bir değer yayılabiliyor. Fonksiyonlardan ikisinin, "Totoloji" ve "Çelişme" fonksiyonlarının kanalize edici etkileri önemsiz. Gerçek anlamda kanalize edici olmayan fonksiyonlar yalnızca "Dışlamalı Ya da" ve onun tamamlayıcısı olan "Eğer ve Yalnızca Eğer" fonksiyonları. Her biri bir kanalize edici fonksiyonla yönetilen iki gen arasındaki düzenleyici bağlantı 1/2 olasılıkla zorlayıcı olacaktır ve her bir genin $K = 2$ girdisi olduğuna göre, beklenen zorlayıcı bağlantı sayıları N değerine yakındır. Zorlayıcı yapılarda perkolasyon gerçekleşmesi beklenir ve gerçekleşir de. $K = 3$ ağlarda kanalize edici Boole fonksiyonu oranı $K = 2$ ağlardakinden çok daha düşüktür ve beklenen zorlayıcı bağlantı sayısı N değerinden hayli azdır. Bu durumda zorlayıcı yapılarda perkolasyon beklenmez, gerçekleş-

mez de. K değeri arttıkça, kanalize edici Boole fonksiyonu oranı çarpıcı ölçüde azalır ve çok az sayıda zorlayıcı bağlantı oluşur; bu nedenle de, genellikle zorlayıcı yapılar kristalleşmez. $K = 3$ ya da $K = 4$ değişkenli Boole fonksiyonu kümesinin tamamı değil de, yalnızca kanalize edici fonksiyonlar kullanılırsa, zorlayıcı bağlantı sayısı yeniden artarak N değeriyle eşitlenir ya da daha büyük olur ve zorlayıcı yapı perkolasyonu yeniden başlar.

Bu durum Fogelman–Soulie (1984, 1985a, 1985b) tarafından gerçekleştirilen çok hoş sayısal deneylerde gösterildi. Araştırmacı basit bir yöntemle $K = 2$ ağları oluşturuyor: her bir genin dört komşusu olan bir örgü yapıda, komşulardan ikisi girdi, ikisi de çıktı hatları. Önceden sabitlenmiş bu bağlantı şemasında Fogelman–Soulie örgü yapıdaki her genin iki girdisine rastgele Boole fonksiyonları atıyor ve gerçekleşen dinamikleri izliyor. Bekleneceği gibi, bağlantılı geniş gen kümeleri sabit 0 ya da 1 değerlerinde sonlanıyor. Bu bir zorlayıcı yapı. Bu zorlayıcı yapıya *bütün* girdileri yapının içinden gelen bütün genler de ekleniyor. Yapı sabitlenince genler de sabitleniyor. Fogelman–Soulie bütün girdileri yapının kendisinden kaynaklanan öğelerin de eklenmesiyle güçlenip genişleyen bu zorlayıcı yapıya, kararlı öbek adını veriyor. Kararlı öbek işlevsel açıdan ağın içsel homojenliği sonucunda beliren donmuş bileşene benziyor ($P > P_c$, Şekil 5.10). İçsel olarak yüksek düzeyde homojen kümelerde olduğu gibi, kararlı öbekte de örgü yapı boyunca perkolasyon gerçekleşiyor. Şekil 12.15'te rastgele bir $K = 2$ Boole ağında zorlayıcı yapı ve kararlı öbek görülüyor.

Donmamış genleri kapsayan işlevsel olarak yalıtılmış adalar var olduğu için, düzenli rejimde genom ağları tarafından yönetilen hücre tiplerinin genellikle kombinatoryal özellik göstermesi beklenecektir. Şekil 12.15'teki rastgele bağlantılı ağda zorlanmamış böyle bir küme var; Şekil 5.10'da da yine zorlanmamış böyle dört cep olduğu izlenimini ediniyoruz. Böyle ara bağlantılı genleri kapsayan cepler zorlanmadıkları için, zorlayıcı yapının değerleri sabitlendiğinde bile serbestçe değişebiliyorlar. Genellikle geniş sistemlerde her biri farklı birkaç tarzda davranabilen yalıtılmış birkaç cep oluyor. Bu da yalıtılmış donmamış ceplerin her birinin ara bağlantılı küçük bir gen kümesini kapsayan kendi çekici seçenekleri olmasını sağlıyor.

Bir kere zorlayıcı yapı sabit haline yerleştikten ve cepler işlevsel açıdan birbirlerinden yalıtıldıktan sonra, zorlayıcı yapının perkolasyonu sürecinde oluşmuş sabit değerleri ve işlevsel açıdan yalıtılmış ceplerin *farklı davranış kombinasyonları* sistemin bütününün dinamik davranışını belirleyecek etmenler olacaktır. Kısacası, böyle sistemler yapıları gereği kombinatoryal davranıyorlar. Birinci cebin x sayıda çekici seçeneği varsa, ikincisinin y sayıda, üçüncünün de z sayıda çekici seçeneği oluyor ve bu da böyle devam ediyor. Bu durumda sistemin bütününün çekici seçenekleri xyz modlarının çarpımıyla hesaplanıyor. Sistemin bütününe ait olan her bir çekici, işlevsel açıdan yalıtılmış ceplerin hepsinde birinci çekicideki x sayıda seçenek arasındaki, ikinci çekicideki y sayıda seçenek arasındaki, vb özgül seçimlerin kombinasyonu



Şekil 12.15 K = 2 girdili rastgele bağlantılı Boole ağında zorlayıcı yapı. Kalın oklar zorlayıcı bağlantılar; ince bağlantılar zorlayıcı değil. Kesintili oklar değerleri zorlanmış ikili öğelerden başlıyor ve bütün girdileri sabitlenen, bu nedenle sabit değerler alan sonraki öğelere uzanıyor. Zorlayıcı yapı sabit donmuş haline geçince, ikincil olarak sabitlenmiş böyle öğeler aktif ya da inaktif değerlerde donuyorlar.

olarak düşünülebilir. Bu nitelikler bazı kestirimler yapılmasına olanak veriyor. Özellikle hücre tiplerinin birbirine benzeyen kombinatoryal karakterde olmaları beklenebilir. Ve nitekim göründüğü kadarıyla bu böyle.

İşlevsel açıdan yalıtılmış ceplerin, devredeki her bir genin "canlı" olma niteliğine sahip olduğu yinelemeli genetik devreler tarafından yönetilmesi gerekiyor. "Master genlere" (Garcia–Bellido 1975) benzeyen böyle yinelemeli devreler genom sisteminde gelişim seçimlerinin yapıldığı lokuslar. Dikkat ederseniz, düzenli rejimdeki ağda zorlayıcı yapının bir parçası olmayan her bir gende girdilerden hiç değilse birinin de zorlayıcı yapının parçası olmaması gerekiyor. "Canlı" terimini aktif ya da inaktif olma potansiyeli taşımak anlamında kullanarak, böyle girdileri *canlı* (Aleksander 1973) olarak nitelendirelim. Böylece her bir canlı genin en az bir canlı girdisi olacak ve bu gen–girdi kombinasyonu

sonunda canlı bir geri bildirim döngüsü oluşturacaktır. Dolayısıyla, işlevsel açıdan yalıtılmış gen ceplerinde, akış yönünde kuyrukları olan ya da olmayan en az bir adet $K = 1$ girdili canlı geri bildirim döngüsü bulunmalıdır. Canlı döngü kendi aktivitesine geri bildirim yapan tek bir gen basitliğinde olabileceği gibi, olmayabilir de. Bu türden birden çok döngü arasında çapraz bağlantılar olabilir ya da döngü içinde kısmi $K = 2$ bağlantıları bulunabilir. Sonuç olarak böyle ceplerin şu ya da bu ölçüde basit geri bildirim döngüleri tarafından yönetildiklerini söyleyebiliriz. Her birinde birden çok çekici olabileceği için, bu canlı döngüler *genom sisteminde gelişimle ilgili seçimlerin yapıldığı lokusları oluşturuyorlar*.

Hiyerarşik Komuta Yapılarının Yeniden Belirişi mi? On birinci bölümde, Britten ve Davidson'un (1969) genetik düzenleyici sistemler modelinde tanıtılan askeri komuta yapısını ele almıştık. Bu modelin en basit halinde "master genler" aşağı doğru uzanan düzenleyici ve yapısal gen ordusunun başında yer alıyor ve hiyerarşik bir komuta ağacı aracılığıyla yapısal gen birliklerini kontrol altında tutuyorlardı. Ağ bağlantılarından zengin yapılar $M > N$ olduğunda genel yapılara dönüştüğü için, düzenleyici gen sayısından (N) daha fazla düzenleyici bağlantısı (M) olan düzenleyici genom sistemlerinde böylesine hiyerarşik komuta yapılarının gerçekleşmesinin ve sürdürülmesinin son derece zor olduğunu ileri sürmüştüm. İçlerinde donmuş bir bileşen *bulunmayan* ve kaotik davranan zengin bağlantılı ağlarda hiyerarşik bir komuta yapısı olamayacağı açık. Herhangi bir genin davranışı değiştirildiğinde, değişim sistemdeki genlerin çoğuna yayılacaktır. Bu bağlantısallık gerçek genetik sistemlerde yoktur.

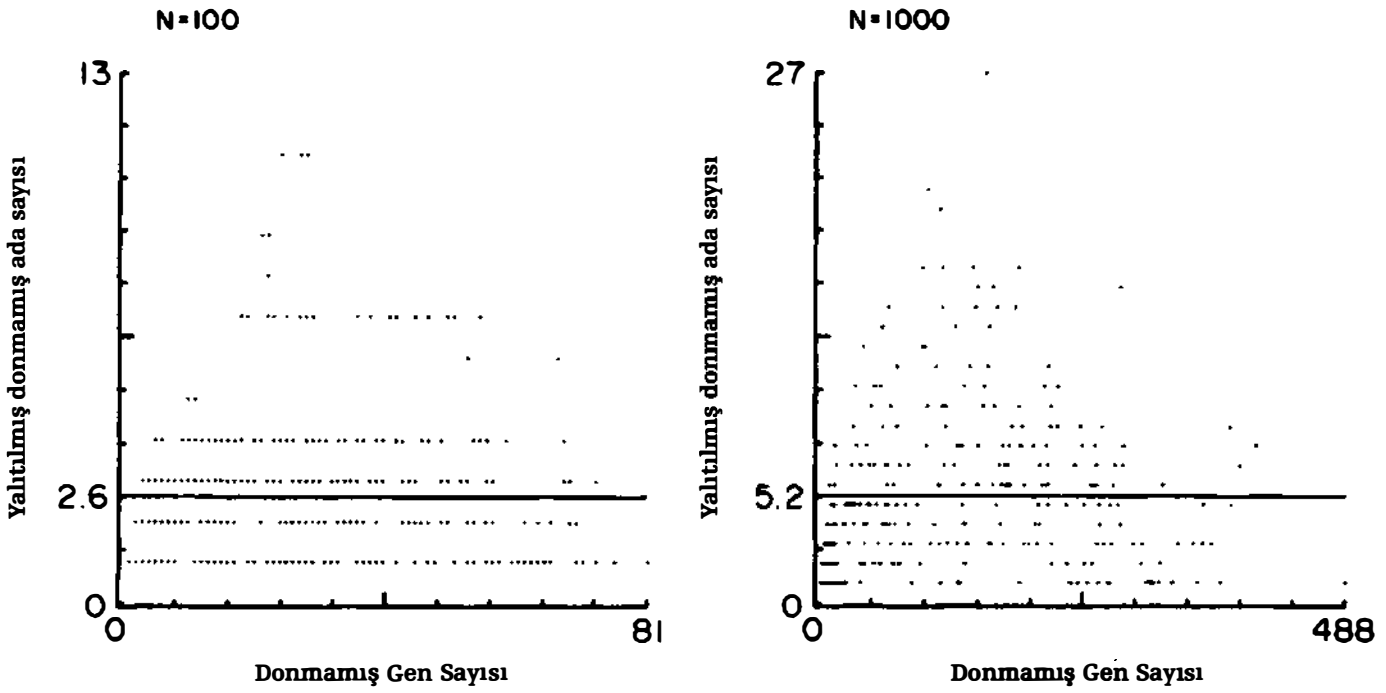
Öte yandan, perkolasyonla yayılmış donmuş bir bileşenin varlığı bir kez daha şu ya da bu ölçüde hiyerarşik komuta modüllerinin var olabilmesine olanak tanıyor. Bu olanak iki şekilde doğuyor. Yalıtılmış küçük bir gen adası düşünelim; başında da aşağı doğru düzenleyici ve yapısal gen kuyrukları olan tek bir $K = 1$ canlı geri bildirim döngüsü bulunsun. Mantıken böyle bir döngüyü aşağı doğru dizilmiş genleri kapsayan bir birliğe komuta eden bir "master gene" benzetebiliriz. "Master genin" farklı halleri gibi, bir döngüdeki farklı çekiciler de akış yönündeki kuyruklarda farklı zincirleme olaylara yol açacaktır. Bununla birlikte, yalıtılmış adaların birbirlerinden bütünüyle yalıtılmış olmaları gerekmez. Rastgele bir genetik ağda donmuş bir bileşen ağ boyunca perkolasyonla yayılmışken, geriye kalan adalar arasında şu ya da bu ölçüde gevşek bağlantılar da var olabilir. Donmuş bileşenin A adasını diğer adalardan gelebilecek girdilere bütünüyle kapattığını ama A'daki bir genin başka açılardan yalıtılmış olan B adasındaki bir geni düzenlediğini varsayalım. Bu durumda A'nın farklı çekicileri B'nin dinamik davranışını değiştirebilecek ve kısıtlayabilecektir. Aynı şekilde, B'nin başka açılardan yalıtılmış olan C adasıyla da bağlantısı olabilir. Bu şekilde, neredeyse yalıtılmış adalar arasında bile geribildirimsiz (ya da geribildirimli) hiyerarşik komutlar inşa olabilir. Kritik nokta şu: $M > N$ ol-

duğunda yapısal açıdan askeri hiyerarşiye uygun komut ağaçlarını oluşturmak ve sürdürmek son derece zorlaşacaktır, çünkü gen sayısından fazla düzenleyici bağlantısı olan ağların büyük çoğunluğu geri bildirim döngülerinden zengin ağlardır. Şu ya da bu hiyerarşik düzenlemenin çoğu zaman yararlı olduğunu, (ki bu hayli inandırıcı bir varsayım) ama bunun geri bildirim döngülerinden zengin genom sistemlerde gerçekleşmesi gerektiğini varsaysak bile, geniş bir donmuş bileşenin varlığının zorunlu koşul olduğu neredeyse kesin. Böyle donmuş bileşenler ve bu koşullarda hemen her zaman görülen yalıtılmış ya da neredeyse yalıtılmış adalar var olduğunda, seçici bir yaklaşımla bu adalar arasında çok seyrek bağlantılar oluşturulduğunda uyarlanımsal evrimin gerçekleşmesi ve donmuş bileşenlere yuvalanmış hiyerarşik komuta yapılarının sürdürülmesi kolayca beklenebilir.

Kaosun eşiğine uyarlanım konusuna geri dönersek ve kaosun *tam da donmuş bileşenlerin erimeye başladığı anda belirdiğini* hatırlarsak ve eğer donmuş bileşenlerin perkolasyona başlayacak kadar genişledikleri anda düzenleyici genom sistemlerinin tam da kaosun eşiğinin "katı" ucunda konumlandıklarını varsayıyorsak, o zaman böyle neredeyse yalıtılmış donmamış adalar arasında böyle optimum hiyerarşik bağlantıların oluşmasının *kolay* olması gerektiği de açık.

Genom Sistemlerinde Beklenen İşlevsel Olarak Yalıtılmış Ada Sayısı ve Büyüklüğü. Eğer işlevsel olarak yalıtılmış ya da neredeyse yalıtılmış adalar farklı çekicileri sayesinde gelişim sürecindeki karar seçeneklerinin taşıyıcılarıysa, o zaman bu tür adaların beklenen sayılarına ilişkin kaba bir fikrimiz olmasında yarar var. Şekil 12.16'da bütünüyle yalıtılmış donmamış ada sayısının dağılımını donmuş toplam gen sayısının (N) fonksiyonu olarak gösteren sayısal sonuçlar görülüyor. Bu durumda donmamış ada sayısının 0 olması, kalıcı halde bütünüyle donmuş bir ağa denk düşüyor. Bu analizde donmamış genler arasındaki bağlantıların yönü dikkate alınmadı; bu da bütünüyle donmuş bir adada alt bölgeler arasında şu ya da bu ölçüde karmaşık hiyerarşik bağımlı bağlantılar olabileceği anlamına geliyor.

Şekil 12.16*a*'da her biri $N = 100$ gen içeren 1000 ağ inceleniyor; Şekil 12.16*b*'de ise her biri $N = 1000$ gen içeren 1000 ağ inceleniyor. Sonuçlar şunlar. Sistemin donmamış bölümü genişledikçe, yalıtılmış donmamış ada sayısı önce artarak maksimum düzeye çıkıyor, ardından da azalıyor. Bu davranış, sistemin neredeyse bütünü donduğunda geriye az sayıda yalıtılmış küçük ada kaldığını gösteriyor. Donmuş bileşen erime sürecine girince, yalıtılmış adalar birleşerek tek bir geniş donmamış adaya dönüşüyorlar; ardından da bu ada donmamış bir deniz oluyor. Böylece, maksimum yalıtılmış donmamış ada sayısını, donmuş bölümün oranı belli bir ara değere ulaştığında gözlemliyoruz; buradaki N değerlerinde bu oran yüzde 75 ile 80 arasında değişiyor. Toplam ada sayısı oldukça az. Maksimum değerlerin $N = 100$ ağlarında 13, $N = 1000$ ağlarında ise yal-



Şekil 12.16 K = 2 1000 Boole ağında donmamış gen sayısının fonksiyonu olarak işlevsel olarak yalıtılmış donmamış ada sayısı. Bu analizde donmamış genler arasındaki bağlantıların yönü dikkate alınmadı. (a) N = 100; (b) N = 1000. Kesintisiz yatay çizgiler ortalamayı gösteriyor.

nızca 27 olduğu görüldü. Ortalama değerler, sırasıyla 2,7 ve 5,2'ydi. Az sayıda $N = 5000$ ağları da incelendi ve ortalama yalıtılmış donmamış ada sayısının yalnızca 6,0'ya çıkabildiği görüldü. Böyle kümeler için ölçeklenme yasaları konusunda bilgimiz yok, ama 100 bin geni kapsayan bir genom sisteminde işlevsel olarak yalıtılmış donmamış gen adası sayısının 10 ile 12 arasında olabileceğini tahmin ediyorum. Bu tahmin doğruysa, bu çok umutlandırıcı bir sonuç olacaktır. Eğer yalıtılmış adalar gelişim sürecindeki seçenekleri oluşturan lokuslarsa, o zaman insandakiyle karşılaştırılabilecek genom sistemlerinde yalnızca 10 ile 12 kadar işlevsel olarak yalıtılmış gen kümesi olabilir.

Bir genom sistemindeki hücre tipi sayısıyla işlevsel olarak yalıtılmış ada sayısı arasında görece basit bir ilişki olabilir. Kuşkusuz bu aşırı bir basitleştirme olacak, ama her bir adanın davranış modu olarak iki çekici seçeneği olabileceğini varsayalım. Bu durumda sistemde beklenen toplam çekici sayısı kabaca 2 üssü beklenen işlevsel olarak yalıtılmış ada sayısına eşit olacaktır. Ve bu hesap bize, $N = 100$ olduğunda $2^{2,7} = 6,5$, $N = 1000$ olduğunda da $2^{5,2} = 36,7$, $N = 5000$ olduğunda ise $26,0 = 64$ çekici verecektir. Hatırlarsanız, $K = 2$ olduğunda beklenen döngü çekicisi sayısı kabaca $\sqrt{N}$'ydi. Ve 6, 5, 36, 7 ve 64 sayıları 100, 1000 ve 5000 sayılarının kare köklerine oldukça yakın. Bu durumda, yalıtılmış ada sayılarının ölçeklenme yasalarını anladığımız taktirde, gerçek genom sistemlerindeki çekici sayılarının ölçeklenme yasalarını elde etmemiz mümkün olabilir.

Donmuş gen oranı verildiğinde, işlevsel olarak yalıtılmış donmamış adaların tahmini büyüklükleri de hesaplanabilir. Örneğin, insan genomu gibi 100 bin genden oluşan bir genomda genlerin yaklaşık yüzde 80'inin donmuş bileşende olduğunu varsayarsak, bu genomdaki donmamış gen sayısı yaklaşık 20 bin olacaktır. Böyle bir sistemde 10 ile 12 ada olduğunu varsaydığımızda, bunların her biri yaklaşık 2000 geni kapsayacaktır. Yaklaşık 20 bin geni olan bir bitkide donmamış gen sayısının 4000 dolaylarında olduğunu varsayabiliriz. Yirmi bin geni olan bir sistem yaklaşık sekiz adayı kapsıyorsa, o zaman her bir adada 500 gen olacaktır. Birazdan bu küme büyüklüklerinin hücre tipleri arasında gözlemlenen farklılıklara yakın değerler olduğunu göreceğiz.

Kararlı Merkezi Öbek ve Kombinatoryal Yarıgölge. $K = 2$ ve kanalize edici ağlarda genlerin en az yüzde 70'i aktif ya da inaktif halde sabitlenmiştir; bunlar zorlayıcı yapının üyesi olan genleri oluşturur. Hal döngüsü çekicileri arasındaki farklılıklar genellikle genlerin ufak bir bölümünün aktivitelerinden kaynaklanıyor; bunun nedeni de işlevsel olarak yalıtılmış adaların aktiviteleri arasındaki farklılıklar, hatta belki de adaların birlikte kontrol ediyor olabilecekleri akış yönündeki donmamış genler arasındaki örtüşmeler olabilir. Dolayısıyla, bu topluluklarla ilgili öngörüler organizmanın bütün hücre tiplerinde aktivite ya da inaktivite halinde sabitlenmiş merkezi önemde geniş bir gen öbeği bulunduğunu ve hücre tipleri arasındaki farklılıkların genlerin yalnızca ufak bir bölümünün aktivitelerinden kaynaklandığını düşündürüyor.

Nitekim hem böyle değişmeyen bir öbeğin var olduğu görüldü hem de hücre tipleri arasındaki farklılıkların görece ufak olduğu saptandı. Daha önce açıklandığı gibi, bütün hücre tiplerinde heterojen çekirdek (nükleus) RNA'sına ((hnRNA)) transkripsiyonu yapılan geniş bir gen öbeği var (Hough–Evans, Smith vd. 1975; Kleene ve Humphreys 1977, 1985; Chikaraishi, Deeb ve Sueoka 1978; Darnell, Lodish ve Baltimore 1986). Buna karşılık hnRNA'nın ufak bir bölümü işleniyor ve sitoplazmaya taşınıyor. Gerçi hücreler arasında saptanan sitoplazmik mRNA farklılıkları hnRNA farklılıklarından daha fazla olabilir, ama mRNA açısından hücre tipleri arasındaki farklılıklara, genellikle bir hücre tipinde bulunan ama diğer bir hücre tipinde bulunmayan yüksek sayılarda (100 ile 50.000) bazı dizi kopyaları neden oluyor. Sitoplazmada az sayıda kopyası bulunan RNA dizilerinde önemli boyutlarda çapraz melezleşme gözlemleniyor. Bu da farklı hücrelerin hem sitoplazmalarındaki hem de çekirdeklerindeki mesaj dizisi kümeleri arasında genellikle belirgin örtüşmeler olduğuna işaret ediyor (Goldberg, Galau vd. 1973; Axel, Feigelson ve Shultz 1976; Galau, Klein vd. 1976; Hough–Evans, Ernst, et al 1979; Alberts, Bray vd. 1983; Darnell, Lodish ve Baltimore 1986).

Şimdi de dikkatimizi RNA düzeyinden protein düzeyine yöneltelim. Proteinlerin çoğu bütün hücre tiplerinde üretilir. Bu bölümde daha önce belirtildiği gibi, iki boyutlu jel analizinde organizmanın farklı hücre tiplerinde ve dokularında genellikle proteinlerin ufak bir yüzdesi (yüzde 15 kadarında) nitel olarak diğerlerinden farklıdır. Bununla birlikte bu ifadeye biraz ihtiyatla yaklaşmakta yarar var. Bol bulunan proteinlerin yaklaşık yüzde 50'sinin değiştiği miyeloid farklılaşma örnekleri var (Lieberman, Hoffman–Lieberman ve Sachs 1980). Bu farklılıkların seyrek proteinler açısından da geçerli olup olmadığı henüz bilinmiyor.

İhtiyatlı bir yaklaşımla Alberts, Bray ve arkadaşlarının (1983) yaklaşık 20.000 farklı RNA transkripsiyonu gerçekleşen bitki hücrelerinde iki hücre arasındaki farklılıkların genellikle 1000 kadar RNA çeşidini ilgilendirdiği sonucunu destekleyebiliriz. Bu farklılıklar organizmadaki hücre tiplerinin çoğunda ya da hepsinde var olan kararlı bir ortak RNA ve protein öbeğini çevreleyen yarıgölge bir bölüm oluşturuyor. Dikkat ederseniz, bitki hücresi tiplerinin genellikle 1000 kadar RNA türünün ifade edilişiyle birbirinden ayrıldığı gözleminin, 20.000 genden oluşan genom sistemlerindeki işlevsel olarak yalıtılmış ortalama ada büyüklüğüne ilişkin tahminlere yakın olması hayli dikkat çekici. Eğer bu genlerin yüzde 80'ini kararlı öbek oluşturuyorsa ve geriye kalan 4000 gen yaklaşık sekiz donmamış kümeye dağılıyorsa, her bir kümede 500 kadar gen olması beklenecektir.

Düzenli rejimde kanalize edici toplulukla ilgili öngörünün başarısı hiç de sıradan bir durum değil. Elimizde donmuş öbekle ilgili güçlü kanıtlar olduğu gibi, aşağıda göreceğimiz gibi donmamış gen kümelerinin kombinatoryal davranışına işaret eden güçlü kanıtlar da var. Düzenli ağ topluluğu organiz-

malardaki bu niteliklerin dağılımını öngörebiliyor. Bugüne kadar bilindiği kadarıyla, düzensiz Boole ağlarında düzenin belirmesine ya geniş kapsamlı zorlayıcı yapılar ya da donmuş perkolasyon kümeleri neden oluyor. Boole ağlarında bunun dışında kaotik dinamik davranışla karşılaşıyoruz. Boole ağlarının sürekli homologlarında da böyle bir kaos var olabilir. $K > 3$ olan ağlarda, Boole fonksiyonu seçiminde yanlılık da yoksa, ne düzenli davranış var ne de yarıgölge bölüm. Böyle ağlarda hiçbir hücre tipinde hiçbir gen, aktivite ya da inaktivite halinde sabitlenmiyor ve çekici hücre tipleri arasında gen aktivite örüntüleri açısından tipik farklılıklar $K = 2$ olan ağlardan ve kanalize edici ağlardan daha fazla.

Donmuş bir kararlı öbek hipotezi bazı kestirimler yapmamıza olanak veriyor:

1. Zorlayıcı yapının *sabit hale geçmesi* gerekiyor. Bu durumda eğer zigot henüz donmuş bileşenin yeni donduğu bir hale geçmemişse, embriyogenezin erken evresinde çok sayıda genin aktivitelerinin değiştiği hızlı bir olaylar zinciri gözlemlemeyi bekleyebiliriz. Dikkat ederseniz, kararlı öbek donmuş haline geçene kadar, daha sonra işlevsel olarak yalıtılacak genom adaları henüz işlevsel bağlantılarını sürdürüyorlar. Etkiler genom ağı boyunca geniş bölgelere yayılabiliyor. Belli bir noktada donmuş öbek oluşuyor. Bu noktadan sonra donmamış adalar işlevsel olarak birbirlerinden yalıtılmış haldeler. Eğer bu bakış açısı doğruysa, zamansal açıdan gelişim sürecinin erken evresindeki zincirleme gen aktiviteleri arasındaki farklılıkların, kararlı öbek oluştuktan sonraki geç gelişim evrelerinde hücre tipleri arasında belirecek farklılıklardan daha fazla olması gerekir. Nitekim, *Drosophila melanogaster*'de protein sentezinin gelişim süreci analizinde karşımıza çıkan tablo (Summers, Bedian ve Kauffman 1986) hücrelerin hemen hepsinde gelişimin erken evresinde çok büyük sayıda protein tipinin oluştuğunu ve bunların daha sonra sessizleştiğini gösteriyor. Bu seyrek karşılaşılan bir örüntü değil. Kuşkusuz bu proteinlerin çoğu gelişimin erken evresinde başlı başına gerekli olan proteinler, ama gelişimin erken evresinde aktifleştikten sonra uykuya dalan genlere ve proteinlere daha mütevazı bir rol düşme olasılığı hayli yüksek.
2. Böyle sabitlenen inaktif genler arasında daha sonra *geçici aktivasyonla* hücre tipleri arasındaki farklılaşmanın kontrolünde rol alacak olanlar da var.
3. Bütün hücre tiplerinde aktif olarak sabitlenmiş genler yapıları gereği aktif olanlarla sınırlı değil; bazıları yapısı gereği aktif olabilir, ama birçoğu aktif ya da inaktif halde sabitlenmiş başka genler tarafından düzenleniyorlar.
4. Böyle aktif ve inaktif halde sabitlenmiş genlerin işlevlerinden biri gelişim sürecindeki seçimlerin lokusları olan donmamış gen ceplerini *yalıtmak*.

5. Bu cepler yalıtılmış oldukları sürece, farklı hücre tiplerinin belli ölçüde birbirinden farklı kombinatoryal gen ifadesi örüntüleri sergilemelerini bekleyebiliriz. Bununla birlikte, donmamış kümeler arasında hiyerarşik bir komuta yapısında gevşek ara bağlantılar olabileceği ve bu durumda hiyerarşik yapının alt kademelerindeki yinelemeli canlı döngülerin önlerindeki seçenekler hiyerarşik yapının üst kademelerindeki yinelemeli canlı döngüler tarafından kısıtlanacağı için, genel davranış bütünüyle kombinatoryal olamayabilir. Basit bir tam kombinatoryal davranışın gerçekleşememe nedenlerinden biri de, akış yönünde birbiriyle örtüşen donmamış gen alt kümelerinin kontrolüne birden çok canlı döngülü master gen devresinin müdahale etmesi olabilir. Birazdan bu konuların bazılarını ilgilendiren diğer bazı verileri tartışacağız.

Geçici Olarak Aktive Olan Tek Tek Genlerin Zincirleme Etkileri Sınırlı. Zorlayıcı yapıların bir diğer sonucu da tek bir gen aktivitesindeki değişikliğin etkilerinin sınırlı kalması ve ağ boyunca yayılamaması (Kauffman 1974, 1984a; Fogelman–Soulie 1984, 1985a, 1985b; Staufler 1987a). Aktivitesi değişen gen zorlayıcı yapının bir parçasıysa, genellikle değişiklikler ya hiç yayılmıyor ya da akış yönünde az sayıda genle sınırlı kalıyor. Bu sınırlı yayılma zorlayıcı yapının esas olarak çoğul bağlantılı olmasından, yani birçok genin birkaç girdinin zorlamasına maruz kalmasından kaynaklanıyor. Gen aktivitesinin geçici olarak değişmesi akış yönündeki lokusun aktivitesini değiştirmiyor ve bu lokustaki diğer zorlayıcı girdiler zorlanmış ve zorlayıcı değerlerini koruyorlar. Zorlayıcı yapı içinde olmayan yalıtılmış ceplerdeki genler etkilerini yalıtılmış kümedeki genlerin birçoğuna ya da hepsine yayabiliyorlar. Başı çeken döngülerin üyeleri kümedeki bütün genleri etkileme potansiyeline sahip. Akış yönündeki kuyrukların üyeleri ise etkilerini kendilerinden sonra gelen az sayıda gene yayabiliyor. Sayısal veriler $K = 2$ ve kanalize edici ağ modelleri, tek bir gen aktivitesindeki değişikliğin zincirleme etkiyle genellikle sonraki genlerin yüzde 0 ile 15'ine yayıldığını gösteriyor. Bu değer yüksek ökaryotlardaki gözlemlere hayli yakın. Örneğin, politen kromozomlardaki puflaşma örüntüsünde, ekdizonun yol açtığı zincirleme puflaşmalar yaklaşık 5000 bantta 155 dolaylarında ya da potansiyel puflaşma bölgelerinin yaklaşık yüzde 3'ünü kapsıyor (Berendes 1966; Ashburner 1970). Beş bin geni kapsayan bir genomda beklenen işlevsel olarak yalıtılmış ada sayısının altı, donmuş bileşenin de yüzde 80 olduğunu varsayarsak, donmamış adalarda beklenen maksimum zincirleme puflaşma sayısı (0,2 x 5000)/6 = 166 olacaktır. Bu sayı gözlemlenen 155 sayısına son derece yakın. Buna karşılık, verilerin kaotik rejimdeki genom sistemlerinde beklenen sonuçlara uymadığı gayet açık. Bu sistemlerde zincirleme etkiler donmamış denizdeki binlerce gene yayılacaktır (Stauffer 1987a, 1989).

Gen Silinmesine Yol Açan Mutasyonların Etkileri Sınırlı. Silinme (delesyon) sonucu ortaya çıkan mutantların etkileri de sınırlı oluyor. Eğer belli bir çekici hücre tipinde aktif olan ama diğer bir ya da birçok hücre tipinde inaktif olan bir gen silinirse, bu mutasyonun sonucu önceki hücre tipinden ya da tiplerinden sonrakilere geçiş olacaktır. Bu dönüşümün homeotik dönüşümlerle paralellik gösterdiğini göreceğiz. Diğer etkiler arasında, daha önce var olmayan çekiciler olarak yeni hücre tiplerinin oluşması da var. Bir genin silinmesinden etkilenen gen sayısının, genellikle 0 ile 15 dolaylarında olduğu belirlendi (Kauffman, yayımlanmamış sonuçlar). Değişiklikler geniş bir yayılım göstermiyor.

Hücre soylarındaki ve bir tümör virüsüyle dönüştürülmüş hücre soylarındaki silinme mutasyonlarına ilişkin de bunlarla karşılaştırılabilecek deneysel veriler var. İki boyutlu jel analizinde incelenen proteinlerde sentez örüntülerinin genellikle ufak bir bölümde değiştiği görülüyor (Strand ve August 1977, 1978). Büyük sayılarda etkilenmeler çok seyrek bildiriliyor (Liebennan, Hoffman–Lieberman ve Sachs 1980).

Bir kez daha bunların önemsiz nitelikler olmadığını vurgulamak istiyorum. Kaotik $K = N$ ağlarda gelişigüzel tek bir genin silinmesi bile bütün çekicilerde sarsıcı değişikliklere yol açarak, dinamik sistemdeki hal geçişlerinin yaklaşık yarısını değiştiriyor. Bu da herhangi bir mutant değişikliğin ağ boyunca yayılmasına neden oluyor. $K = 2$ ve kanalize edici ağlarda yayılmayı sınırlayan faktörün zorlayıcı yapı olduğunu söyleyebiliriz. Yayılmayı sınırlandırmak açısından bu *yeterli* bir koşul, ama Derrida ve Weisbush'un yukarıda ve beşinci bölümde tartıştığımız sonuçlarını hatırlarsak, genler düzenli bir örgü yapıda yer alıyorlarsa tek başına yüksek düzeyde içsel homojenliğin de donmuş gen aktivitesine yol açabileceğini görürüz. Bu da zorlayıcı yapılar dışında, genom sistemlerinde değişikliklerin yayılmasını sınırlandıran başka bazı koşulların da olabileceğini düşündürüyor.

Lambda, E. coli ve Daha Yüksek Organizmalarda Zorlayıcı Döngüler ve Yapılar Var. Zorlayıcı döngüler ve yapılar birer varsayım ya da matematik nesnesi değiller. Bunlar bildiğimiz genetik devrelerde de var. Bir kere daha artık çok yakından tanıdığımız galaktoz operonuna dönelim. Hatırlarsanız Z, Y ve A yapısal genlerinin aktivitesinde permeaz da rol oynuyordu. Laktoz hücreye girip operonu aktifleştirdikten sonra dış ortamdaki laktoz düzeyi düşse bile, permeaz operonun *daha düşük konsantrasyonlarda da* aktif kalmasını sağlıyordu. Daha önce yaptığımız gibi, laktoz konsantrasyonunu kısıtlayarak bu ara düzeyle yüksek düzey arasında değişmesini sağlayalım. Bu durumda lac operonunun kendi kendini güçlendiren bir geri bildirim döngüsü olduğunu görürüz. Başlangıçta dış ortamdaki laktoz konsantrasyonu operonu aktifleştirmeye yeterliyse, konsantrasyon yüksek kalmaya devam etse de, düşerek ara düzeyine inse de, indüklenmiş permeaz sayesinde operon aktif kalmaya devam eder. Bu küçük çaplı zorlayıcı döngüde aktif hal zorlanmış değeri temsil ediyor.

Bildiğimiz zorlayıcı döngü örneklerinden biri de zincirleme fosforillenmelerde karşımıza çıkıyor; kinaz işlevi gören ve akış yönündeki proteinlerin fosforillenmesini sağlayan bir büyüme faktör reseptörünün, kinaz aktivitesi yapabilmek için kendisinin de fosforillenmesi gerekiyor. Bu reseptör büyüme faktörüne bağlanınca kendisinin de fosforillenmesi mümkün olabiliyor. Burada da bu fosforillenme hali zorlandıktan sonra, başlangıçta allosterik bir noktaya bağlanarak fosforillenmeyi indükleyen büyüme faktörünün yokluğunda bile, artık sistem aktif kalmaya devam ediyor. Bununla birlikte, bu reseptörlere yönelik ilave bazı moleküler girdilerle –fosfataz adı verilen enzimlerle– fosforil grubu ayrıldığında reseptör etkisizleşiyor. Bu olgu beni *koşullu zorlayıcı yapıların* da kolayca oluşabileceğini belirtmeye zorluyor. Örneğin bir Boole fonksiyonunun bir girdiye koşullu zorlama uygulayabilmesi için bir başka girdinin belli bir değerde tutulması gerekebilir ve aksi durumda zorlama gerçekleşmeyebilir. İç içe geçen böyle koşullu zorlayıcı yapılar üzerinde duran teorik çalışma sayısı çok az.

Zorlayıcı döngüler gerçekten var olduğu gibi, bütünüyle zorlayıcı yapılar da var. Şekil 12.6*b* bakteriyofaj lambdada litik yanıtın altında yatan düzenleyici olaylar zinciri gösteriliyor (Hershey 1971; Kauffman 1974; Ptashne 1986). Lambda, hücre hasarlanana kadar *E. coli* DNA'sıyla bütünleşmiş bir lizogen olarak kalıyor ve hasardan sonra cro sentezine yöneliyor. Bunun ardından cro'nun başını çektiği bir zincirleme zorlamayla litik olaylar zincirinin aktifleşmesi ve baskılanması güvence altına alınıyor ve bu işlemler lizogenik fazda lambda üzerinde etkili olan lambda represörü C1 ya da diğer düzenleyici girdilerin var olup olmadığından bağımsız bir süreç. Yukarıda değindiğimiz, mayalarda çiftleşme tipine özgü gen ifadesi de zorlayıcı bir yapı. *Drosophila*'da cinsiyeti belirleyen karmaşık genetik sistemin de (Baker, Nagoshi ve Burtin 1987; Gilbert 1988) zorlayıcı bir yapı olduğu ortaya çıkarsa, bu da ilginç olacak.

KOMBİNATORYAL EPİGENETİK BİR KOD OLARAK HÜCRE TİPLERİ

Donmuş bileşen perkolasyonunun teorik önemi, bu sürecin ortaya çıkardığı işlevsel olarak yalıtılmış adaların farklı seçimlere olanak vererek, hücre tiplerine kaçınılmaz bir şekilde şu ya da bu ölçüde kombinatoryal bir özellik kazandırmasından kaynaklanıyor. Bu da genom sisteminde her biri iki ya da ikiden çok çekici seçeneğine sahip olan yalıtılmış adalar bulunduğu sürece, bir hücre tipi çekicisinin, bu donmamış gen kümesinin diğer çekici seçeneğini kapsayan bir kombinatoryal bir kodla ifade edildiğini düşünebiliriz. Böylece karşımıza bir tür epigenetik kod çıkmasını bekleyebiliriz. Bu kodda her bir hücre tipi yalıtılmış gen kümelerinin yaptığı benzersiz bir seçim kombinasyonu içinde ifade edilecektir. Dolayısıyla, artık elimizde *Drosophila*'da ve diğer bazı canlılarda böyle kombinatoryal epigenetik kodların gerçekten var olduğunu düşündüren çok somut verilerin bulunması gerçekten çarpıcı bir durum.

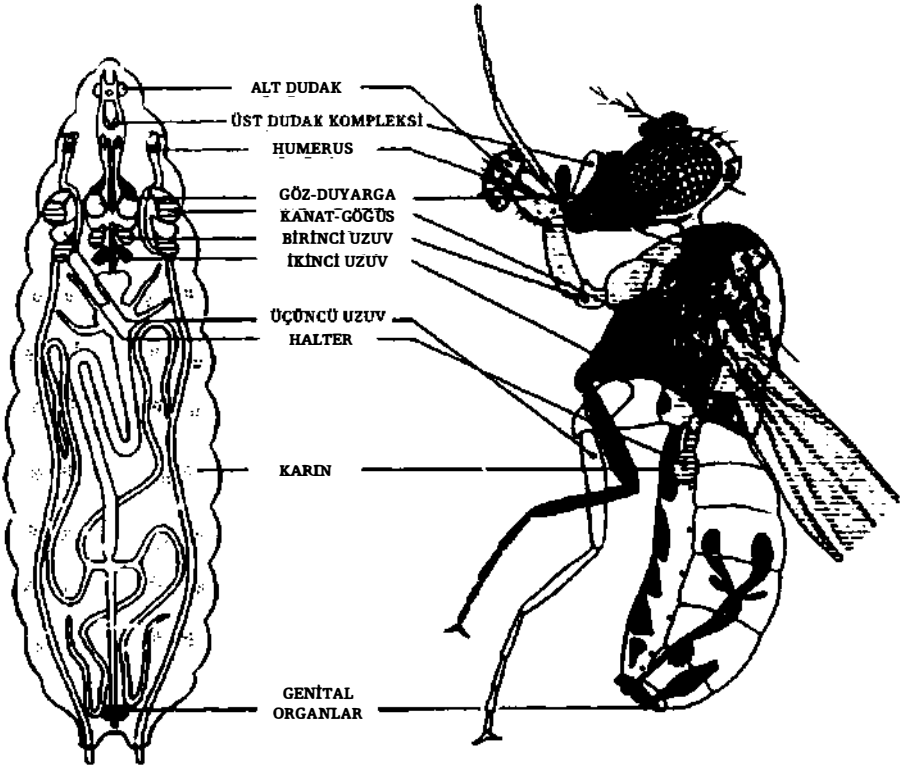
Metaplazilerden Çıkarılan Dersler: Drosophila ve Caenorhabditis'teki Sıra Dışı Süreçler Gelişimin Temelinde Kombinatoryal Bir Epigenetik İkili Kodun Bulunduğunu Düşündürüyor

Normal ontogenez normal dallanan farklılaşma yolları doğrultusunda ilerler. Buna karşılık seyrek rastlanan sapmalar olan metaplaziler, normal bir hücre ya da doku tipinin organizmanın bir başka bölgesine özgü bir hücre ya da doku tipine dönüşmesidir. İlk örnek olarak kerevitte kesilen duyarganın yenilenmesini ele alalım. Zaman zaman bu yeni oluşum anten yerine bir uzuv da olabiliyor; nitekim bu durum kerevit topluluklarında sosyal iletişimi etkilemesinin de ötesinde, biyologlar arasında hak ettiği ilgiyi gördü. Gerek *homeotik rejenerasyon* adı verilen bu örnek, gerekse diğer metaplaziler genomun sunduğu ama seyrek olarak ifade edilen gelişim fırsatları. Darwin biyolojide anomalilerin merkezi önem taşıdığını düşünüyordu. Metaplazik dönüşüm anomalileri normalde verili yollardan gelişen hücre ve dokuların kullanılmayan komşu yolları bulunduğunu gösteriyor. Kullanılmayan bu yollardaki *yapılar* ya da geçiş örüntüleri gelişimin temelinde nasıl bir mantığın yattığı konusunda bize bazı bilgiler verebilir.

Bu türden metaplazilere ilişkin örnekler hiçbir canlıda eklembacaklılardaki kadar, onlar arasında da böcekler kadar iyi bilinmiyor; böcekler arasında en yoğun araştırılanları da meyve sineği *Drosophila melanogaster*'de gözlemlenenler. Göründüğü kadarıyla *Drosophila*'dan çıkarılan dersleri diğer organizmalara da genişletebiliyoruz ve bu yol bizi önce yuvarlak solucan *Caenorhabditis elegans*'a, oradan da insanlara ve bitkilere götürüyor. Bu organizmaların çoğunda metaplaziler bize ontogenezin temelinde kombinatoryal bir mantığın yattığını düşündüren ipuçları sunuyor.

Drosophila ve Metaplazileri. *Drosophila*'nın gelişimi yumurta, larva ve ergin aşamalarından geçiyor. Ergin sineklerde bir kafa (Şekil 12.17), prothorax (ön göğüs), mesothroax (orta göğüs) ve metathorax (arka göğüs) adı verilen ve her birine bir çift bacak bağlı olan üç göğüs (thorax) bölgesi, sekiz karın segmenti (abdominal segmentler) ve terminal genital organlar var. *Drosophila*'da gelişebilen dört önemli metaplazi tipinden üçü şunlar: (1) homeotik mutantlar, (2) normal sineklerde homeotik mutantların fenokopileri ve (3) hücrenin kalıtsal belirlenmişlik ya da adanmışlık halinin belli organ kültürlerinde transdeterminasyonu. Bu sinekteki dördüncü tipi oluşturan homeotik rejenerasyon konusunda yeterli belge bulunmuyor.

"Homeozis" terimi başlangıçta bir segment için normal olan parçaların yerine bir başka segment için normal olan parçaların, örneğin duyarganın yerine bacağın geçtiği metaplazilerle sınırlı olarak kullanılıyordu. Günümüzde terimin anlamı genişledi ve artık normal bir vücut bölgesinin yerine normal bir başka vücut bölgesinin geçmesi şeklinde, daha geniş bir anlamda kullanılıyor.



Şekil 12.17 İmago diskleri adı verilen larva organları ile bunların metamorfoz süreciyle ergin sinekte oluşturduğu epidermal bölgeler arasındaki ilişki.

Drosophila'da saptanan (Lindsley ve Grell 1968) binlerce mutant arasında, 40 ile 50 kadar homeotik mutanttan oluşan bir sınıf da var (Gehring 1973, 1975, 1976; Postlethwait ve Schneiderman 1974; Ouweneel 1976). Örneklerden biri, duyarganın orta göğüs bölgesine ait bir bacağa dönüştüğü baskın bir mutant olan *Nasobemia*. Bu sineklerde duyarganın olması gerektiği yerde bir bacakla karşılaşıyorsunuz. *Nasobemia* bazen de gözü kanada dönüştürüyor (Gehring 1966b, 1976). Bunun gibi, *opthalmoptera* adı verilen mutasyonda da göz kanada dönüşüyor (Postlethwait 1974). Bir başka ilginç mutant da kafa dokularının erginin genital organlarına dönüştüğü *tümörlü baş* mutantı (Postlethwait, Bryant ve Schubiger 1972).

Homeotik mutasyonlar baskın olabileceği gibi, ifade edilebilmeleri için her iki ebeveynden homolog mutant karakterin gelmesini gerektiren çekinik mutasyonlar da olabiliyor. Bazı homeotik mutantlara nokta mutasyonlar yol açıyor; diğer bazıları kromozom bölgelerinin silinmesine bağlı; bir bölümüne de normal ya da yaban tipte gene dışarıdan gelen bir DNA'nın transpozisyonu neden oluyor.

Normal sinek embriyolarına gelişim sürecine kimyasal ya da fiziksel tedirgenmeler uygulanarak homeotik mutant fenokopileri oluşturulabiliyor. Örneğin, normal sineklerde denge oranı halterler göğsün arka bölgesinde (metathorax), kanatlarsa orta bölgesinde (mesothorax) yer alır. *Bithorax* serisi olarak adlandırılan ünlü bir homeotik mutant kümesinde göğüs ve karın segmentleri birbirine dönüşüyor. Özellikle de *bithorax* mutantta halterlerin ön bölümü kanada dönüşüyor (Lewis 1978, 1981). Oysa, 1 ile 3 saat yaşındaki normal *Drosophila* embriyolarını ısı şokuna ya da etere maruz bırakarak halterlerin kanada dönüştüğü ergin sinekler oluşması sağlanabiliyor (Villee 1945; Gloor 1947; Maas 1948; Capdevilla ve Garcia–Bellido 1974; Ho, Bolton ve Saunders 1983; Ho, Tucker vd. 1983; Ho, Matheson vd. 1987). Isı ya da eter uygulaması homeotik mutant etkisini *taklit ediyor*. Ama bu uygulamaya ergin sinekler maruz bırakılınca genetik açıdan bütünüyle normal olmaya devam ediyorlar ve yavrularında homeotik dönüşüm gerçekleşmiyor. Sonuç olarak, *bithorax* serisinde gözlemlenen dönüşümün aynısının kimyasal ya da fiziksel tedirgenme uygulanan yaban tipte sinekte de gerçekleşebildiğini görüyoruz.

Çarpıcı bir bulgu ama bir homeotik mutantın *morfolojik açıdan normal* fenokopilerini elde etmek de mümkün. *Nasobemia*'yı yönlendirerek duyarganın olması gerektiği yerde bir uzuv değil de bir duyarga gelişmesini sağlamak mümkün, ama fenotipik açıdan normal olan bu halinden memnun sineğin sonraki yavrularında yine duyarganın yerinde yine bir bacağın geliştiği *Nasobemia* fenotipleri ifade ediliyor. Tuz (Sang ve McDonald 1954) ve benzeri başka bazı uygulamalarla başka bazı mutant fenotipleri de elde edildi ve çok sayıda homeotik mutantın fenokopisi gerçekleştirildi (Villee 1943, 1944; Woolf 1949).

Transdeterminasyon larvadaki imago diskleri adı verilen kese tarzındaki organların hücrenin kalıtsal belirlenmişlik halinin değişmesi sonucunda, ergin canlıda bu disklerin ektodermal bir dokuya olgunlaşmak yerine, yine ektoderm kaynaklı farklı bir kütiküler yapıya, örneğin kanada dönüşmesini anlatan bir terim (Hadorn 1967, 1978; Gehring 1973, 1975, 1976; Gehring ve Nothiger 1973). İmago disklerini oluşturacak hücreler normal gelişimin erken evresinde, embriyoda ya da birinci instar deri değiştirme döngüsü sırasında birbirinden ayrılıyor. Larvanın üç instar fazı boyunca her bir disk büyüyor ve üçüncü instarın sonuna doğru orta göğüs kanat diskinde yaklaşık 60 bin hücreye, diğer disklerde de 20 bin kadar hücreye ulaşıyor. Ergin ektoderminin bütünü metamorfoz sürecinde bu disklerin nihai farklılaşmasıyla oluşuyor. Bu farklılaşma sürecinde hücreler biçimlerini ve komşularını değiştirerek bacağa, kanada, duyargaya, başın bölümlerine vb dönüşüyorlar ve gereken kütikülü salgılayarak öğelerin uygun uzaysal örüntüler oluşturarak düzenlenmesini sağlıyorlar. Larvada sağda ve solda yer alan diskler adandıkları organları oluşturuyorlar: göz ve duyarga; clypeolabrium; humerus; orta göğüs ve kanat; arka göğüs ve halter; ön göğüs, orta göğüs ve arka göğüs bacakları ile iki tarafta simetrik genital organlar. Ayrıca, larvanın karın bölgesi duvarında yer alan ve abdominal

histoblastlar adı verilen hücre kümeciklerindeki bir çoğalma atılımıyla sekiz ektodermal abdominal segment (karın segmentleri) oluşuyor.

İmago diskleri hem kalıtsal adanmışlık halinin ne olduğunu açıkça ortaya koyuyor hem de adanmışlık hali ile nihai farklılaşma sürecinin işlemsel açıdan birbirinden ayrılabileceğini gösteriyor. Bazı deneylerde larvanın üçüncü instar evresindeki bir disk, örneğin kanat–orta göğüs (kısaca kanat) diski yerinden çıkarılıp dişi ergin sineğin karnına ekilerek organ kültürü yapılmaya çalışılıyor. Disk hücreleri bu ortamda da bölünüyor ama farklılaşmıyor. Disk ergin sineğin karnından çıkarılıp ikiye bölünerek her bir parça bir dişi konağın karnına yerleştirildiğinde hücre çoğalması sürdürülebiliyor. Bu sürecin her aşamasında disk dokusunun ergin dokusuna farklılaşma kapasitesini test etmek mümkün; bunun için disk ergin sineğin karnından çıkarılıyor ve üçüncü instar larva konağına enjekte ediliyor. Konak metamorfoz geçirdikten sonra, deri değiştirme hormonu ekdizonun da bu doku üzerinde etkili olduğu bildiriliyor. Olumlu sonuç veren deneylerde, ergin sineğin karnında enjekte edilmiş disk dokusundan kaynaklanan bir kütikül yumağına rastlanıyor. Daha sonra bu yumak çıkarılıp incelenebiliyor.

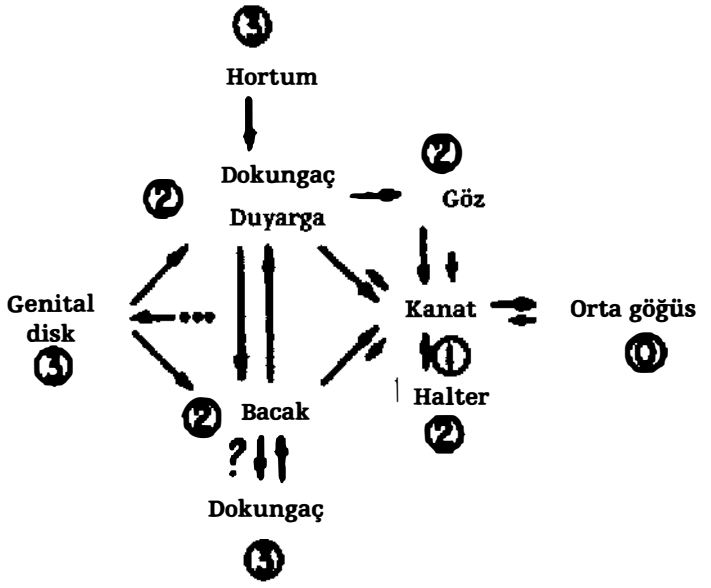
Bu çalışmalardan çıkarılan ve günümüzde etkileyici olmaya devam eden ilk sonuç kanat diski dokusu hücrelerinde kalıtsal belirlenmişlik halinin gösterilmiş olması. *On yıl* gibi uzun bir süre boyunca kültürü yapıldığında bile, disk dokusundan yine de ergin sinek kanadı yapısı oluşuyor (Hadorn 1967, 1978; Gehring ve Nothiger 1973). On yıl boyunca bu hücreler yüzlerce kez bölünüyorlar. Dolayısıyla, kanat oluşturmaya adanmışlık tek bir kere özel bir RNA'nın ya da protein moleküllerinin sentezine bağlı olamaz. Yüzlerce bölünme sırasında bu moleküllerin seyrelip çoktan etkisizleşmesi beklenecektir. Bu belirlenmişlik hali, hücre bölünmesi döngülerinde tekrar tekrar ortaya çıkan kalıtsal bir hal olduğunu düşündürüyor. Bu çalışmaların çıkarımlarından biri de işlemsel açıdan bakıldığında devamlılığını hep sürdüren bu belirlenmişlik hali ile hep geciktirilebilen ve ekdizonla indüklenebilen terminal farklılaşmayı birbirinden ayırt etmek gerektiği. Belirlenmişlik halinin kalıtsal olması ne kadar önemliyse, yol açtığı sıçramalı değişiklik örüntüleri de o kadar önemli.

Transdeterminasyon gerçekleşince kültürü yapılan kanat disklerin metamorfozla mükemmel bir ergin duyargasına dönüştüğünü görüyoruz! Bu da kültürü yapılan disk dokusunun, ergin sinekte bir başka dokuyu ortaya çıkaran disk tipinin özelliği olan yeni bir kalıtsal belirlenmişlik haline sıçradığı anlamına geliyor (Hadorn 1966; Nothiger 1972; Gehring 1976). Bu transdeterminasyon sıçramasının bir somatik mutasyona bağlı olmadığını, bir kere gerçekleşince kalıtsal olduğunu gösteren güçlü kanıtlar var (Hadorn 1967; Nothiger 1972; Kauffman 1973, 1975; Nothiger ve Gehring 1973; Gehring, 1976). Şekil 12.18'de gözlemlenmiş transdeterminasyon adımları görülüyor; şekilde ok uzunlukları göreli sıklıkları temsil ediyor. İtiraf edeyim ki eskiden beri bu şekli hep büyüleyici buldum. Dört özelliğe dikkatinizi çekmek istiyorum. Birincisi, tek özelliği ilgilendiren bu transdeterminasyonlarda izin verilen ya da yasaklanan adımlar

var. Genital disk dokusu duyargaya ya da bacağa dönüşebiliyor, ama kanada, göze, haltere, hortuma ya da orta göğse dönüşemiyor; duyarga genital organa, göze, kanada ya da bacağa dönüşebiliyor, ama orta göğse, haltere ya da hortuma dönüşemiyor. İkincisi, ardışık transdeterminasyon yolları var. Genital disk dokusu kanada dönüşebiliyor, ama bunun için önce duyargaya ya da bacağa dönüşmesi gerekiyor. Hortum kanada dönüşebiliyor, ama yine önce duyargaya ya da bacağa dönüşmesi gerekiyor. Üçüncü olarak da, orta göğse ulaşmak için her bir disk dokusunun geçirmesi gereken transdeterminasyon adımı sayısını belirleyelim. Bunun orta göğüs dokusu için sıfır adım, kanat dokusu için bir adım; duyarga, uzuv, göz ve halter dokuları için ikişer adım, genital ve hortum disk dokuları için de üçer adım olduğunu görüyoruz. Bir adım orta göğse *ne kadar yakınsa* o adımın gerçekleşme olasılığı, ters yöndeki değişime göre daha fazla. Genital dokunun duyargaya dönüşmesi duyarga dokusunun genital dokuya dönüşmesinden daha kolay. Duyarganın kanada dönüşmesi kanadın duyargaya dönüşmesinden daha kolay. Orta göğüs adeta bir gelişim teknesi ve diğer dokular bu tekneye geri dönme eğilimi taşıyor.

Şekil 12.18'in dördüncü özelliğini şimdiye kadar açıkladıklarıma bakarak görmek mümkün değil. Ama on dördüncü bölümde ergin bedenin farklı bölgelerinin embriyonun erken evresiyle nasıl eşlendiğini çok özgül bir *kader haritasında* göreceğiz. Bu haritada erginde başı oluşturacak hücreler yumurtanın ön ucunda, göğsü oluşturacak hücrelerse başı oluşturacak hücrelerin biraz arkasında yer alıyor. Bunu karnı oluşturacak hücreler izliyor, en sonda da ergin genital organlarını oluşturacak hücreler bulunuyor. Bir başka deyişle, erginde ki dokuların sıralanışının, embriyonun erken evresinde iki boyutlu bir homolog kader haritasında sergilendiğini görüyoruz. Transdeterminasyonun dördüncü büyüleyici özelliği, kader haritasında uzun atlamalar gerçekleştirebilmesi. Genital organların ve başın sineğin –ve kader haritasının– zıt uçlarında yer aldığını anlamak için biyolog olmaya gerek yok. Ama genital organları oluşturacak diskler transdeterminasyonla kolayca başı oluşturabiliyor. Bu neden önemli? Çünkü transdeterminasyonda karşımıza çıkan metaplazilerin, gelişim programları arasındaki komşulukları yansıttığına inanmak istiyoruz. Ne olduğunu açıklamak istediğimiz belli bir anlamda genital organlarla duyarganın gelişim programları arasında komşuluk olması gerekiyor, duyargayla orta göğüs arasında ise bu anlamda bir ilişki yok. O zaman kader haritasında uzun atlamaların anlamı basitleşiyor ama büyük önem kazanıyor: "Gelişim programları arasındaki komşuluklar" ifadesinin anlamı ne olursa olsun, kader haritasında birbirinden uzak olan bölgelerin programları arasında komşuluk ilişkisi olabilir. İşte size hayli ter döktürecek bir yapboz! Bu metaplaziler bu minik sineğin gelişiminin temelinde yatan mantık konusunda bize bir şeyler söylüyor olmalı.

Drosophila'da metaplazileri gözden geçirdiğimiz bu bölümde üzerinde durmak istediğim son bir nokta da, farklı süreçlerde gözlemlenen dönüşümlerin birbirine çok benzemesi (Ouweneel 1976). Örneğin, *Nasobemia* aleli duyarga-



Şekil 12.18 D.melanogaster'de imago disklerinin farklı belirlenmişlik halleri arasında transdeterminasyon. Oklar gözlemlenmiş transdeterminasyon adımlarını temsil ediyor. Ok uzunluğu görece geçiş olasılıklarını yansıtıyor. Genital diske uzanan kesintili ok genital organlara yönelen bir transdeterminasyon kaynağının kesinleşmediğini ama bunun duyarga olabileceğini gösteriyor. Daire içine alınmış sayılar bir diski orta göğüs belirlenmişlik halinden ayıran minimum transdeterminasyon adımı sayısını gösteriyor. (Kauffman'dan alınmıştır; 1973)

yı orta göğüs bacağına, gözü de orta göğüs kanadına dönüştürüyor (Gehring 1966a, 1966b; Stepshin ve Ginter, 1972). Bunların ikisi de Şekil 12.18'deki transdeterminasyon adımları. *Tümörlü baş* aleli genital dokuyu duyargaya dönüştürürken (Postlethwait, Bryant ve Schubiger 1972), *gözsüz opthalmoptera* aleli de gözü kanada dönüştürüyor (Postlethwait 1974). *Bithorax* alelleri halteri kanada, kanadı da haltere dönüştürüyor (Lewis 1978, 1981). Transdeterminasyonda halterin kanada dönüştüğü gözlemlendi ama tersi gözlemlenmedi. Görüldüğü gibi transdeterminasyon adımları belli homeotik mutasyonların ayna görüntüsünü oluşturuyor ve bunun tersi de geçerli. Aynı şekilde, homeotik mutantların fenokopilerini oluşturma kapasitesi, transdeterminasyonda da görülen dönüşümlere yol açıyor. Homeotik mutantlarla transdeterminasyon arasındaki başlıca fark, her bir mutantın transdeterminasyonda görülen dönüşümlerin sınırlı bir alt kümesindeki geçişlere, aslında transdeterminasyonda disklerin herhangi birinden kaynaklanan sınırlı bir kümedeki geçişlere denk düşmesi. Nitekim *Nasobemia* alelinin duyargayı bacağa ve gözü kanada dönüştürdüğünü ama duyargayı kanada ya da genital organlara dönüştürmediğini görüyoruz. Yine de bir

homeotik mutantın *paralel* adımlarla birden çok dokuya dönüşebildiğini göz ardı etmemek önemli. *Nasobemia* duyargayı orta göğüs bacağına *ve* gözü kanada dönüştürebiliyor. Bir başka mutant da genital dokuyu duyargaya, halter dokusunu da kanada dönüştürüyor. Bunun önemi üzerinde aşağıda duracağız.

Bu verileri inceleyip de bütün bu metaplazik dönüşümlerin özgül gelişim programları arasındaki komşuluklara işaret ettiğini ileri sürmemek gerçekten imkansız. *Drosophila*'daki bütün metaplazi biçimlerinde aynı türden komşuluk ilişkilerine rastlıyoruz.

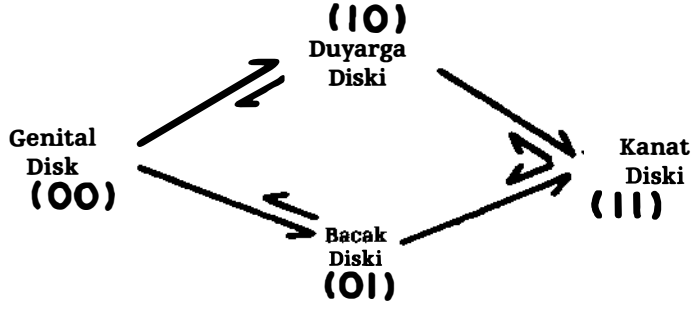
İkili Kombinatoryal Epigenetik Kod. Yukarıda üzerinde durduğumuz transdeterminasyon özelliklerini açıklayabilecek en doğal modelde imago disklerinin özgül bir "ikili kombinatoryal epigenetik kodla" ayırt edildikleri varsayılıyor (Kauffman 1973, 1975). Hücre tiplerinin dinamik çekiciler olduğu geniş bir çerçevede, önce (kombinatoryal olmadığı için) kestirime olanak vermeyen modeli ele alacağım. Bir diskin bütünü tek bir hücre tipi olamaz, ama biraz esnekleşelim ve bir dokuyu çekici olarak ele alalım. Transdeterminasyon adımları en az sekiz ayrı doku arasında gerçekleşiyor. En genel hipotez olarak sekiz farklı çekicisi olan bir genom sistemi düşünelim. Her bir disk tipine bir çekici atayalım; 1'inci çekici genital disk, 2'nci çekici duyarga diski, 3'üncü çekici bacak diski, vb olsun. Bu modeli kullanarak hangi diskten hangi diske hangi sıklıkta transdeterminasyon gerçekleşebileceğini öngören kestirimler yapabilir miyiz? Bunun mümkün olmadığı açık. Elimizde her biri bir doku tipine ait sekiz çekicisi olan gelişigüzel bir dinamik sistem olduğunda, bu çekiciler arasında istediğimiz sıklık dağılımında geçişler tasarlamada *bütünüyle özgür* oluruz. Öğeleri çekiciler arasındaki geçiş olasılıklarını yansıtan bir 8 x 8 matris düşünelim. Sıra başına düşen olasılık toplamının 1,0 olması gerekiyor, ama bu yegâne kısıtlama. Hipotezimiz basit bir evrensel, dolayısıyla da boş yeniden tanımlamadan başka bir şey olmaz.

Bunun yerine her bir dokunun belirlenmişlik halinin çift kararlı (ikili) birkaç bağımsız genetik geri bildirim döngüsü arasındaki seçimlerin kombinasyonuna bağlı olduğunu hayal edelim. Elimizde sekiz disk dokusu var; eğer bir dokudaki belirlenmişlik halinin her birinin yalnızca iki kalıcı hali olan geri bildirim döngülerinin özgül adanmışlıklarına bağlı olduğunu varsaymak istersek, en az üç bağımsız döngüye ihtiyacımız olacaktır. Bu durumda bir diskteki, örneğin genital diskteki belirlenmişlik halini bağımsız geri bildirim döngülerinin içinde bulundukları hallerin kombinasyonuyla tanımlamamız gerekecek. Konuyu somut ifade edebilmek için dört diski, genital disk, duyarga diski, bacak diski ve kanat diskini ele alalım. Lambdadaki C1–cro devresinin im+ hali gibi (Neubauer ve Calef 1970; Ptashne 1986; Reinerts 1987), çift kararlı genetik geri bildirim döngüsünde kalıcı hallerinden birini 1 ile ifade edelim, diğer kalıcı halin de C1–cro devresinin im– hali gibi 0 olduğunu varsayalım. Sonra da iki bağımsız geri bildirim döngüsünü ele alıp, genitali (00), duyargayı (10), bacağı

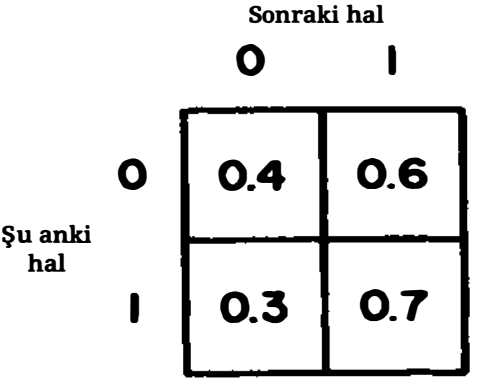
(01), kanadı (11) olarak işaretleyelim (Şekil 12.19).

Bu *kombinatoryal hipotezin* üç doğrudan sonucu var:

1. Her bir geri bildirim döngüsünün bağımsız olduğu ve her bir döngüde 0 ve 1 halleri arasında çok seyrek ama bağımsız geçişler olduğu varsayıldığına göre, her bir dokudan diğerine tek adımlı transdeterminasyon geçişleri döngülerden yalnızca birindeki değişikliği yansıtabiliyor. Dolayısıyla, her bir disk mümkün olan dönüşümlerden yalnızca bazılarını gerçekleştirebiliyor. Başka bir ifadeyle, *izin verilen ve yasaklanan tek adımlı geçişler* var. Böylece genital doku tek bir adımla duyarga ya da bacağa dönüşebiliyor, ama kanada dönüşemiyor.
2. Ara basamaklar üzerinden dönüşüm *dizileri* gerçekleşebiliyor. Genital doku duyarga ya da bacak üzerinden kanada dönüşebiliyor.
3. Sonuç biraz karışık: Çift kararlı bir sistemde seçimlerden biri diğerinden daha kararlıysa, daha az kararlı halin daha kararlı hale dönüşümü, daha kararlı halin daha az kararlı hale dönüşümünden daha kolay. Bu eşitsizlik bağımsız devrelerdeki seçim kombinasyonlarında bir yönlülüğe işaret ediyor ve bütün devrelerin daha kararlı hallerinde oldukları bir gelişim teknesi doğrultusunda ilerlemeye yol açıyor. Devrelerin önlerindeki gelişim seçenekleri ikiden fazlaysa, bu yönlülük ortadan kayboluyor. Şekil 12.20'de görüldüğü gibi, 1 ve 0 şeklindeki iki hal arasındaki geçiş olasılıklarını gösteren bir 2 x 2 kutulu bir matris düşünelim. Burada da her bir satırdaki olasılık toplamlarının 1,0 olması gerekiyor. Dolayısıyla, eğer 1 halinin 0 haline dönüşme olasılığı, 0 halinin 1 haline dönüşme olasılığından daha fazlaysa, 1 halinin 1 olarak kalma (daha kararlı olma) olasılığı 0 halinden daha fazladır. Kısacası, geri bildirim döngüsünün yalnızca iki kalıcı hali olduğu için, eğer 1 hali 0 halinden daha kararlıy-



Şekil 12.19 Her birine, çift kararlı iki devrenin 1 ve 0 kalıcı hal olan kombinasyonları şeklinde belirlenmişlik halleri atanan dört disk dokusu. Transdeterminasyon için bir devrenin diğer kalıcı hale geçirilmesi gerektiği varsayılıyor.

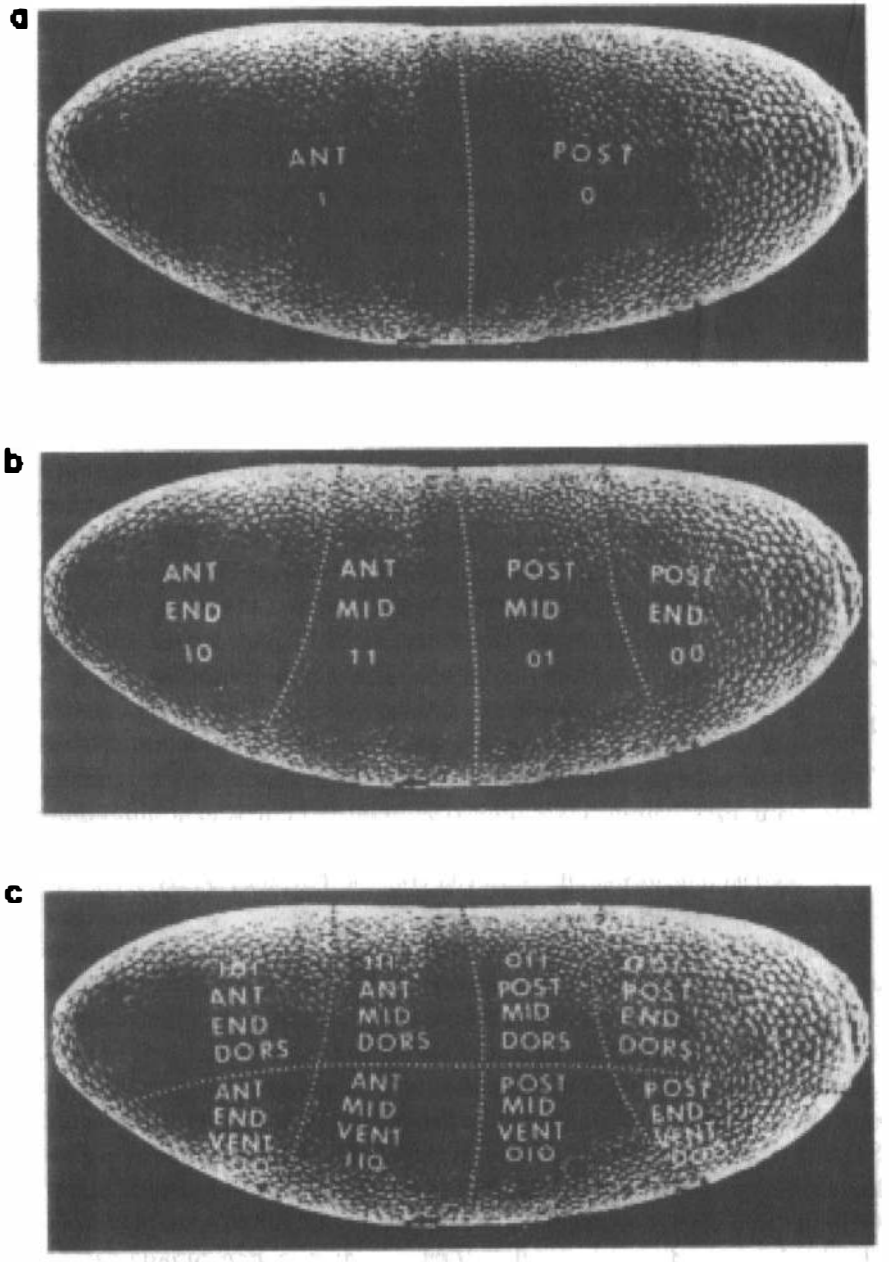


Şekil **12.20** *0 ve 1 halleri arasında 2 x 2 geçiş matrisi. Eğer 1 hali 0 halinden daha kararlıysa, 0'ın 1'e dönüşmesi 1'in 0'a dönüşmesinden daha kolay olacaktır.*

sa, 1'den 0'a geçiş olasılığı 0'dan 1'e geçiş olasılığından daha düşük olacaktır. Matris 8 x 8 kutulu olduğunda bu kısıtlamayla karşılaşmıyoruz, çünkü daha geniş olan bu sistemde serbestlik dereceleri çok daha fazla. Oysa 2 x 2 kutulu matriste satır başına serbestlik derecesi yalnızca bir. Çift kararlı geri bildirim döngülerinin her birinde 1 değerinin daha kararlı durumu temsil ettiğini varsayalım. Bu durumda 0'dan 1'e geçiş olasılığı, tersine göre daha fazla olacaktır. Böylece, ikili kombinatoryal hipotezimizin üçüncü sonucunu olarak, adanmışlık hallerini tanımlamak için genitale (00), duyargaya (10), bacağa (01), kanada da (11) şeklinde kombinatoryal kod sözcükleri atadığımızda, kanat doğrultusundaki her adım olasılığının tersi yöndeki adımlardan daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Kısacası, ikili kombinatoryal kodla karşımıza belli bir gelişim teknesi doğrultusunda ilerleyen yönelimli bir akış beliriyor.

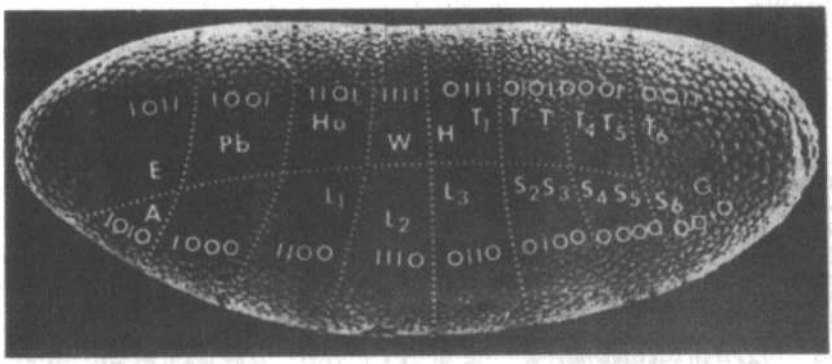
İkili kombinatoryal epigenetik kod modeli birbirinden bağımsız bir dizi kestirime olanak veriyor. Dikkat ederseniz, çift kararlı iki devreden ilkinde genital dokuyu duyargaya dönüştüren geçişle bacaktan kanada geçişle birbirinin aynı. Dolayısıyla, eğer genital dokudan duyargaya geçiş olasılığı tersi duruma göre daha fazlaysa, bacaktan kanada geçiş olasılığının da tersi duruma göre daha fazla olması gerektiğini öngörmemiz gerekir. Bu kestirim varsayımlardan bağımsız bir durum ve aslında doğru. Aynı şekilde, ikinci devrede genital dokudan bacağa geçişte gözlemlediğimiz 0'dan 1'e geçişin aynısını duyargadan kanada geçişte de görüyoruz. Bu durumda da, eğer genital dokudan bacağa geçiş olasılığı tersi duruma göre daha fazlaysa, duyargadan kanada geçiş olasılığının da tersi duruma göre daha fazla olması gerektiğini öngörmemiz gerekir. Yine bağımsız bir kestirim yapıyoruz ve yine bu gerçek duruma uygun.

On dördüncü bölümde, Şekil 12.21'de gösterilen farklı imago disklerine ardışık kombinatoryal kodun işlenmesi için ayrıntılı bir model sunacağım. Bu



Şekil **12.21** *(a–c) Gelişme halindeki blastodermi bölümlere ayıran ardışık hipotetik kompartıman sınırları. Her sınır iki gelişim kaderinden birine ikili adanmasını tetikliyor.*

d



Şekil **12.21** *(d) Şekilde her bir kompartıman için dört basamaklı kombinasyonlar kullanılarak, başlıca imago disklerinin her birindeki belirlenmişlik haline ifade eden birer ikili kombinatoryal epigenetik kod öneriliyor. (Kauffman, Shymko ve Trabert 1978). E = göz (eye), A = duyarga (antenna), Pb = hortum (proboscis), Hu = humerus (kol kemiği), L1–3 = 1.–3. bacaklar, W = kanat (wing), H = halter, T1–6 = 1.–6. karın bölgesi tergitleri, S16, 1.–6. karın bölgesi sternitleri, G = genitaller.*

modelde on dördüncü bölümde tartışılacak ardışık kompartımanlaşma temel alınıyor. Gördüğünüz gibi şekilde kullanılan çift kararlı dört devre (Şekil 12.21*d*) sekiz imago diskine bol bol yetiyor ama *Drosophila* embriyosunun farklı seçeneklere adanmış bilinen alt bölgelerinin hepsi için yeterli değil. Buradaki ikili epigenetik kod sözcüklerinin atanmasında temel alınan veriler Tablo 12.2'deki kestirimlerden bağımsız. Tablo 12.2'deki kestirimlerin çoğunda eğer transdeterminasyonla *x*'ten *y*'ye geçiş çift kararlı bir devre değerinin tersine dönmesini, transdeterminasyonla *x*'ten *z*'ye geçiş ise bu devrede aynı devre değerinin tersine dönmesi *artı* bir başka devrede de bir değer değişikliğini gerektiriyorsa, o zaman transdeterminasyonla *x*'ten *y*'ye geçişin transdeterminasyonla *x*'ten *z*'ye geçişten daha sık gerçekleşeceği varsayımı temel alınıyor. Tabloda 37 bağımsız kestirim var ve bunların ikisi dışında hepsi doğru. Oysa *a priori* böyle bir başarı olasılığı çok düşüktür. Bu modeldeki kombinatoryal kodun ayrıntılarıyla doğru olduğunu ileri sürmek gibi bir niyetim yok; iki kestirim hatalı çıktığına göre bu zaten olamaz. Bununla birlikte, gözlemlenen transdeterminasyon dönüşümlerindeki düzenleyici ilişkileri açıklama kapasitesinin çok güçlü olması, benzeri başka bir kombinatoryal modeli destekleyebilecek umut verici bir sonuç. Nitekim şimdi göreceğimiz gibi, böyle bir modeli destekleyen güçlü veriler var.

TABLO 12.2 *Şekil 12.21d'deki Model Temelinde Oluşturulan Tahmini Görece Transdeterminasyon Sıklıkları*

Kestirim	Statü	Kestirim	Statü	Kestirim	Statü
$H \rightarrow W > H \rightarrow A$	T	$A \rightarrow W > A \rightarrow H$	T	$L \rightarrow W > L \rightarrow E$	T
$H \rightarrow W > H \rightarrow L_{1,2}$	T	$A \rightarrow L > A \rightarrow W$	F	$L_{1,2} \rightarrow W > L_{1,2} \rightarrow H$	T
$H \rightarrow W > H \rightarrow E$	T	$A \rightarrow P > G \rightarrow P$	?	$L \rightarrow A > L \rightarrow E$	T
$H \rightarrow W > H \rightarrow P$	T	$A \rightarrow E > A \rightarrow W$	F	$L_{1,2} \rightarrow A > L_{1,2} \rightarrow G$	T
$W \rightarrow A > H \rightarrow A$	T	$A \rightarrow G > L_{1,2} \rightarrow G$	T	$L_2 \rightarrow G > L_3 \rightarrow A$	?
$W \rightarrow E > H \rightarrow E$	T	$A \rightarrow E > E \rightarrow A$	T	$L_1 \rightarrow P > L_1 \rightarrow G$	?
$W \rightarrow L_{1,2} > H \rightarrow L_{1,2}$	T	$A \rightarrow L_2 > L_2 \rightarrow A$	?T	$G \rightarrow A > G \rightarrow P$	T
$W \rightarrow L > W \rightarrow A$	T	$E \rightarrow W > E \rightarrow H$	T	$G \rightarrow A > G \rightarrow W$	T
$W \rightarrow L > W \rightarrow G$	T	$E \rightarrow A > E \rightarrow G$	T	$G \rightarrow L_{2,3} > G \rightarrow W$	?T
$W \rightarrow A > W \rightarrow G$	T	$E \rightarrow A > E \rightarrow L$	T	$G \rightarrow A > G \rightarrow L_{2,3}$	?T
$W \rightarrow E > W \rightarrow P$	T	$E \rightarrow W > E \rightarrow L$	T	$G \rightarrow A > A \rightarrow G$	T
$W \rightarrow E > W \rightarrow G$	T			$G \rightarrow L > L \rightarrow G$	T
$W \rightarrow E > W \rightarrow A$	?			$G \rightarrow H > G \rightarrow W$	?F

Not: $L_{1,2} - A > L_{1,2} - G$, modele göre transdeterminasyonla birinci ya da ikinci bacaktan duyargaya (A) geçişin genital organlara geçişten daha sık olacağı anlamına geliyor.

A = antenna, duyarga
E = eye , göz
G = genital
H = halter
T = true, doğru
L = leg, bacak
P = proboscis, hortum
W = wing, kanat
F = false, yanlış

Kombinatoryal epigenetik kod modellerinin homeotik mutantları da açıklaması gerekir. Bir master gen "seçim" devresinin kararsızlaştırılması paralel olarak birçok disk dokusunun dönüşmesine yol açacaktır ve homeotik mutantlarca birbirlerine dönüştürülen dokuların komşuluk ilişkilerini gösteren epigenetik kod sözcükleriyle belirtilmesi gerekir. En basit durumu ele alalım ve bir homeotik mutantın çift kararlı tek bir devreyi etkilediğini ve iki halden birini kararsızlaştırarak diğer varyanta geçiş sıklığını artırdığını varsayalım. Somut bir örnek verirsek, lambdada yüksek sıcaklıkta im– haline geçmesi sağlanabilen sıcaklığa duyarlı C1 mutantını ele alalım. Böyle bir mutantın etkilenen diskte yol açacağı geçiş, o diskten gerçekleşebilecek bütün transdeterminasyon geçişlerini kapsayan daha geniş bir kümedeki olanaklardan yalnızca biri. Bu durumda Şekil 12.21*d*'de ikinci devrede 0'ı 1'e çeviren bir mutant duyargayı (1010) mezotorasik bacağa çeviriyor (1110). Bu durum duyarganın önündeki transdeterminasyon adımlarından yalnızca biri; duyarganın bacak yanında genitallere ve kanada geçişinin transdeterminasyonu da mümkün. Dahası, çift kararlı bağımsız devreler için bir kombinatoryal kod bulunduğunu varsaymak, mutant duyargada ikinci devreyi 0'dan 1'e çevirirse, aynı devrenin 0 halinde

olduğu diğer bütün disk dokularında da *aynı devreyi* 0'dan 1'e çevirebileceği anlamına geliyor. Somutlarsak, göz diskinde 0'ın 1'e çevrilmesiyle göz (1011) kanada (1111) dönüşebilecek. Nitekim, *Nasobemia* mutantının neden olduğu değişiklik tam da bu.

Vurgulamak gereken ana nokta şu: Birden çok hal seçeneği olan, örneğin çift kararlı *bağımsız geri bildirim döngülerinin* varlığını öngören hipotezle, her bir disk dokusunda her döngünün benzersiz bir hal seçenekleri *kombinasyonu* bulunduğu ileri sürülmüş oluyor. Dolayısıyla, herhangi bir döngüye ait aynı hal birden çok diskte var olabiliyor. Bu durumda da, eğer bir mutant o hali kararsızlaştırır ve onu döngünün bir başka haline dönüştürme eğilimi gösterirse, bu kararsızlaştırma söz konusu döngünün zayıflamış halinin bulunduğu bütün dokularda ortaya çıkacaktır. O halde kombinatoryal davranışın ayırt edici özelliği aynı mutant tarafından indüklenen *paralel* dönüşümlerin var olması. Öte yandan, işlevsel olarak yalıtılmış olsun ya da olmasın, yalıtılmış döngülerin bütünüyle bağımsız olduğu fikri belki de bir idealleştirme. Bu çerçevede, sıkı koşulların bütünüyle yerine gelmediği durumların varlığı, kombinatoryal tabloda buna uygun parçalar olmamasından değil, tam bağımsızlığın var olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Kombinatoryal epigenetik kodla bekleneceği gibi, *Drosophila*'da tek bir mutantın yol açtığı çok sayıda paralel dönüşümle karşılaşıyoruz. *Nasobemia*'dan birçok kere söz ettik. Bir başka mutant da (Shearn, Rice vd. 1971) genitalleri duyargaya ve halteri kanada dönüştürüyor ve onu Şekil 12.21*d*'deki ilk devrede 0'ın 1'e dönüşmesinde görebiliyoruz. *Ultrabithorax* lokusu orta göğsü arka göğse ve mezotorasik bacağı metatorasik bacağa dönüştürüyor (Lewis 1978, 1981). *Engrailed* (*En*, tırtıklı) mutant bedenin arka yarısındaki bütün segmentleri ön yarıdakilerin ayna görüntüsüne dönüştürüyor (Morata ve Lawrence 1975, 1977, 1978). Böylece tırtıklı mutantın beden boyunca yarım segment birimleri üzerinde paralel çalıştığını görüyoruz. On dördüncü bölümde ayrıntılı olarak incelenecek olan ve çok sayıda mutantı kapsayan *even skipped* (çiftleri atlanmış) ya da *odd–skipped* (tekleri atlanmış) sınıflar, bedenin yarım segment dokularını etkiliyorlar.

Eğer Şekil 12.21*d*'deki kombinatoryal kod biraz doğruysa, *Drosophila*'daki bilinen homeotik dönüşümlerin de tek bir geri bildirim döngüsünün 1'den 0'a ya da 0'dan 1'e geçmesini gerektiren dokular arasındaki dönüşümler olması beklenecektir. Başka türlü ifade edersek, her bir dokunun bir adet ikili kombinatoryal kod sözcüğü varsa, o zaman dokular arasındaki farkın bir ya da birkaç bitle sınırlı olması, bilinen homeotik dönüşümlerin de kod sözcüklerinde tek bir bitin farklı olduğu komşu dokular arasında gerçekleşmesi yönünde güçlü bir eğilim göstermesi gerekir. Tablo 12.3'te bilinen dönüşümler ve gereken bit değişiklikleri gösteriliyor. Değişikliklerin çoğu bir biti, nadiren de iki biti ilgilendiriyor. Rastgele bir kod iki bitin ortalamasını öngördüğüne göre, bu modelin şansa bağlı olarak beklenenden çok daha iyi sonuç verdiğini söyleyebiliriz.

TABLO 12.3 *Gözlemlenmiş Homeotik Dönüşümler ve Şekil 12.21d'deki Kod Şeması Çerçevesinde Beklenen Değişiklikler.*

Mutant	Dönüşüm	Koordinasyon	Kod değişikliği	Gerekli geçişler
Antennapedia[1]	Duyarga – 2. bacak	—	1010 — 1110	1
Sivri kanat	Duyarga – kanat	—	1010 — 1111	2
Nasobemia	Duyarga – 2. bacak	Paralel	1010 — 1110	1
	Göz – kanat	—	1011 — 1111	1
Dachsous	Tarsus – arista	—	1110 — 1010	1
Opthalmoptera[2]	Göz – kanat	—	1011 — 1111	1
Hexaptera	Ön göğüs – orta göğüs	—	1101 — 1111	1
Pedoptera	Kanat – bacak		1111 — 1110	1
Tetraltera[3]	Kanat – halter	—	1111 — 0111	1
Contrabithorax	Kanat – halter	Paralel	1111 — 0111	1
	2. bacak – halter		1110 — 0110	1
Ultrabithorax	Halter – kanat	Paralel	0111 — 1111	1
	3. bacak – 2. bacak		0110 — 1110	1
Tumorous head	Göz – genital	Paralel	1011 — 0011	1
(tümörlü baş)	Duyarga – genital	Iraksayan	1010 — 0010	1
	Duyarga – bacak		1010 — 1110	1*
Letal(3)III–10	Halter – kanat	Paralel	0111 — 1111	1
Letal(3)XVI–18	Genital – duyarga	Iraksayan	0010 — 1010	1
	Genital – bacak		0010 — 0110	1
Letal(3)703	Duyarga – bacak	Paralel	1010 — 1110	1
Letal(3)1803R	Genital – bacak	Iraksayan	0010 — 0110	1
	Genital – duyarga	Paralel	0010 — 1010	1*
	Halter – kanat		0111 — 1111	1
Proboscipedia	Hortum (proboscis) – duyarga	Iraksayan	1000 — 1010	1
	Hortum (proboscis) – bacak		1000 — 1100	1*
Extrasexcombs (ek-	2. bacak – 1. bacak		1110 — 1100	1
stra seks tarakları)[4]	3. bacak – 1. bacak	Yakınsayan	0110 — 1100	2
			1010 — 1110	1
Polycomb	Duyarga – 2. bacak		1110 — 1100	1*
Letal(4)29	2. bacak – 1. bacak	Yakınsayan	0110 — 1100	2*
	3. bacak – 1. bacak			

Not: Tabloda aynı dönüşüme yol açan bir dizi homeotik mutant bir üyeyle temsil ediliyor. (1) Antennapedia, antennapedix, aristapedia, aristatarsia; (2) opthalmoptera, opthalmoptera, küçük göz; (3) tetraltera, metaplasia, halter taklidi; (4) ekstra seks tarakları, tekrar çiftlenmiş seks tarağı, seyrelmiş arista. (Kauffman, Shymko ve Trabert 1978)

*Bu mutanta bağlı bütün dönüşümler birden çok devre değişikliğiyle açıklanabiliyor.

Caenorhabditis elegans'ta İkili Kararlar ve Paralel Homeotik Dönüşümlerle İlgili Kanıtlar

Ufak bir yuvarlak solucan olan *Caenorhabditis elegans*, geçtiğimiz dönemde gelişim genetiğine yaptığı önemli katkılar yanında (bu katkılar için, örneğin bkz. Kimble ve White 1981; Greenwald 1987), bize ikili gelişim kararları ve paralel homeotik dönüşümler alanında da kanıtlar sunuyor. Ergin solucanda sayıları yalnızca 1000 dolaylarında olan hücreler, aşırı kesinlikte soy dallanmaları gösteriyor. Ablasyon deneylerinde hemen hemen bütün hücrelerin ka-

derlerini, komşu hücreleri göz önüne almaksızın kendi başlarına belirledikleri gösterildi. Her bir soy anne hücre iki yavru hücre oluşturduğu bölünmelerle oluşuyor. Bu bölünmelerde seçeneklerden biri yavru hücrelerin ikisinin de anne hücreden farklı olması; bu yavrular birbirinin aynı ya da birbirinden farklı olabiliyor. Bir seçenek de anne hücrenin bu yavrulardan birinde aynen devam etmesi, buna karşılık öteki yavru hücrenin onlardan farklı olması. Seyrek olarak da, hücrenin kaderi hücreler arası etkileşimle belirlenebiliyor ve yok olan bir hücrenin yerini *denklik grubu* hücreleri alabiliyor. Hücre çiftlerinin kaderlerini dönüştüren bazı mutantlar saptandı. Bu mutantların çoğu normalde kardeş hücreden farklı olacak yavruyu kardeşiyle aynılaştıran bir dönüşüme yol açıyor. Tersine dönüşüme yol açan mutantlar da var. Bu çiftlerin her biri, çiftin farklı hallerinin temelinde bir ikili karar devresi bulunduğunu düşündürüyor. Dikkat ederseniz, aynı ikili davranışın ortaya çıkması kanalize edici ağlardaki basit "canlı" karar döngülerinde de bekleniyor. Eğer böyle bir döngü çift sayıda "hayır" öğesi olan tek girdili bir canlı döngüyse, önünde iki kalıcı hal seçeneği var ve duruma uygun silinmiş mutantların yönlendirmesiyle bu hallerden birine ya da ötekine geçiyor.

Bununla birlikte bir kombinatoryal koda işaret eden en bariz bulgu, bir karar döngüsüne ait olan *halin aynısının* birden çok hücre tipinde bulunduğunu gösteren kanıtlar olması ve tek bir mutantın bir hücre tipi *kümesini paralel olarak* bir başka hücre tipi kümesine dönüştürmesi. Avantajlı durumlarda, ikinci bir mutantın ikinci kümeyi paralel olarak birinci kümeye dönüştürmesi beklenir. *C. elegans*'taki *lin*–12 mutantının tam da böyle bir gen olduğu düşünülüyor. Oldukça çok sayıda farklı hücre çiftinin her biri için iki hücre kaderi (A ve B) olan durumu inceleyelim. Yaban solucan tipinde hem A hem de B gerçekleşebiliyor. Yarı baskın *lin*–12(d) alelinde, her çiftin iki üyesi de A kaderini benimsiyor ve AA oluşuyor. Tersi durumdaki *lin*–12(0) alelinde her çiftin iki üyesi de B kaderini benimsiyor ve BB oluşuyor. Yarı baskın alelin gen ürününü aşırı ürettiği, (0) alelinin ise gen ürününü eksik ürettiği artık biliniyor. Genelde *lin*–12'nin (nöroblastlar ve miyoblastlar gibi) birbirinden hayli farklı hücre tiplerinin dört gelişim aşamasından alınmış farklı soylardan 11 hücre tipi çifti arasındaki homeotik dönüşümleri kontrol ettiği gösterildi (Greenwald 1987; özet için ayrıca bkz. Gilbert 1988).

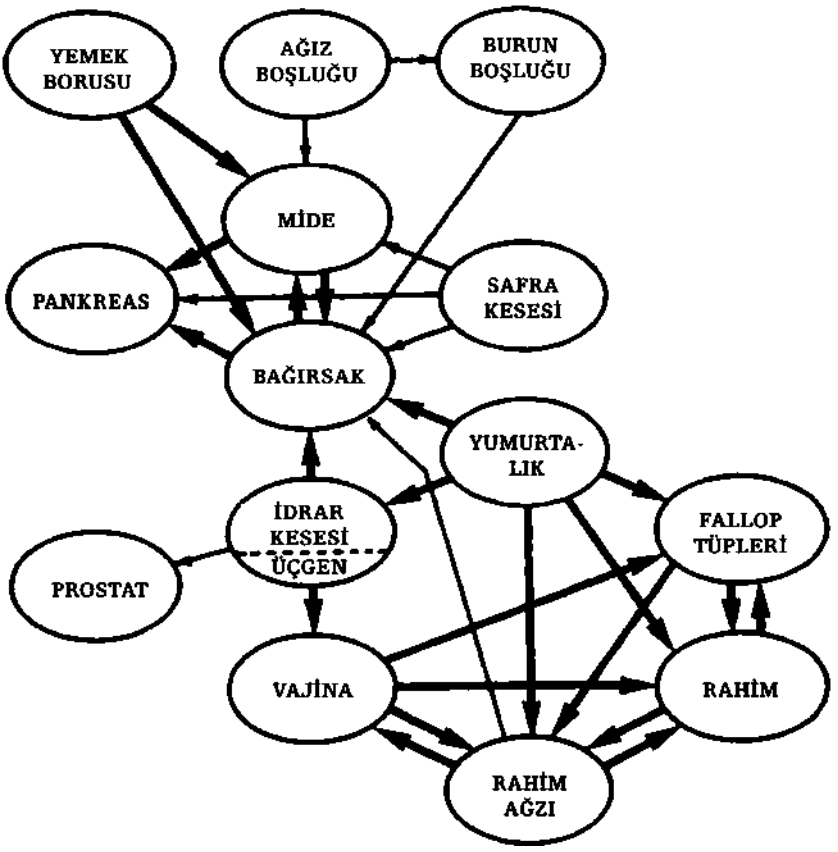
Lin–12 *C. elegans*'ta hiç değilse bir mutantın birçok hücre tipinde paralel çalışarak, ikili seçenekler arasında tersine dönüşümlere yol açtığı biliniyor. Göründüğü kadarıyla, her bir hücre tipinde aynı ikili karar veriliyor, ama aralarındaki diğer bazı farklılıklar nedeniyle sonuç farklı olabiliyor. Özetlersek, *C. elegans*'ta birçok ikili karar sistemi olduğu açık; bunların her biri en az bir hücre çiftinde, *lin*–12 ise 11 hücre çiftinde etkili. Bunlar her bir hücre tipinin hiç değilse kısmen ikili kombinatoryal bir epigenetik kod sözcüğü ile nitelendirildiğini düşündüren ilk veriler.

Memelilerdeki Metaplaziler

En iyi çalışılmış canlı *Drosophila* olsa da, insanlar da dahil olmak üzere başka birçok organizmada da şaşırtıcı metaplaziler olabiliyor. İnsanlardaki dönüşümler daha çok geri dönüşlü nitelikte ve esas olarak biri endodermal germ tabakası kökenli, diğeri mezodermal germ tabakası kökenli iki kümede toplanan 14 dokuyu ilgilendiriyor. Dönüşümler düzenli rejimdeki genom sistemlerinde beklenenlerle paralellik gösteriyor.

Uzun süredir insanlarda ve diğer memelilerde homeotik mutant homologları bulunabileceği tahmin ediliyordu, ama Slack (1985) insandaki metaplazileri ve heterotopileri gayet güzel açıkladı. "Heterotopi" terimiyle embriyogenez sırasında belli bir bölgeye özgü bir doku parçasının *in situ* olarak uygunsuz bir yerde oluşması tanımlanıyor. "Metaplazi" teriminin buradaki anlamı da doğumdan sonra, dolayısıyla belki de hasar ve onarım sırasında gerçekleşen dönüşümler. Slack insanlarda ektodermin eklembacaklılardaki kadar zengin bölgesel özellikler göstermediğini ve vücut içi dokuların çoğu kas, kıkırdak ya da kemik olduğu için bunların çok küçük parçalarının bölgeye özgü niteliklerini belirlemenin mümkün olamayacağını dile getiriyor. Öte yandan, sindirim sistemi, idrar yolları ve kadın genital sistemini örten epitel dokularının çok özgül olduğunu ve bu hücre tiplerinin farklı bölgelerde büyük bir çeşitlilik gösterdiğini belirtiyor. Araştırmacı belli bir bölgeye özgü endodermal epitelin doğrudan hücre göçü yoluyla bir başka bölgeye yerleşmesine bağlı olabilecek olguları özenle dışlıyor. Yazar yalnızca çevresindeki epitel dokusuna iyice entegre olmuş ve adanmış kök hücrelerinin o bölgede davranış değişikliği göstermesi sonucunda *in situ* ortaya çıkmış ektopik doku parçası olgularını ele alıyor. Şekil 12.22'de gözlemlenen dönüşümlere genel bir bakış sunuluyor. Bu yönlü dönüşümler grafında hemen dört özellik dikkatimizi çekiyor. Birincisi, her bir doku 14 dokunun yalnızca bir alt grubuna dönüşebiliyor. İkincisi, seri halinde dönüşümler gerçekleşebiliyor. Üçüncüsü, iki *yalıtılmış havza* var ve bunlar idrar kesesi ve yumurtalıklarla birbirine bağlanıyor. Bu havzaların her birinde farklı dokular arasında metaplazik dönüşümler gerçekleşebiliyor. Bu havzaların biri endodermal germ tabakasına denk düşüyor ve ince bağırsak, mide, yemek borusu, pankreas, ağız boşluğu, safra kesesi ve burun boşluğu epitellerini kapsıyor. İkinci havzada mezodermal germ tabakası kökenli dokular var ve idrar yollarını ve kadın genital sistemini kapsıyor. Endodermal havzada pankreas bir gelişim çanağı oluşturuyor. Mezodermal havzada böyle tek bir tekne ayırt edilemiyor. Dördüncüsü, tabloda dikkat çekici bir yönlülük eğilimi var. Örneğin safra kesesi ve yumurtalıktan çıkılabiliyor ama onlara dönüşülemiyor ve mevcut dönüşümlerden yalnızca dördü geri dönüşlü, bunların da yalnızca biri endodermal havzada yer alıyor.

Kimliklerde pankreas kanada, mide duyargaya, bağırsak bacağa, safra kesesi genital dokuya, yemek borusu da hortuma eşitlendiğinde endodermal havza-



Şekil **12.22** *İnsanda sindirim sistemi, idrar yolları ve kadın genital sistemini örten epiteldeki homeotik dönüşümler grafı. A dokusundan B dokusuna uzanan bir ok B epitel dokusundan parçaların A epitel dokusunda bulunabileceği anlamına geliyor. Kalın oklar görece sık olaylara, ince oklarsa çok seyrek görülen olaylara işaret ediyor. Her bir organın yalnızca epitel bileşeninde dönüşüm var. (Slack'ten alınmıştır; 1985)*

nın *Drosophila*'daki transdeterminasyon grafıyla hemen hemen aynı olması esrarengiz bir durum (Şekil 12.18). Kuşkusuz bu yalnızca kimliklerin aynı yönlü graf yapısına işaret ettiklerini gösteriyor. Bu sayede de basit bir kombinatoryal kod bu fenomenlere uyuyor. Öte yandan, mezodermal havza çok daha karmaşık. Bu havzaya uyacak basit bir kombinatoryal şema bulamıyorum, ama pekâlâ böyle bir şema da var olabilir.

Şekil 12.22'deki metaplazik dönüşümlerden hangi sonuçları çıkarabiliriz? Gen başına düşen girdi sayısı çok fazla olan ve her bir gen için iki rastgele bir Boole fonksiyonu seçilen genetik ağ modellerinin davranışını hatırlayalım. Özellikle de, bir sınır durum olan $K = N$ ağlar üzerinde duralım. Bu sistemde N/e çekici olduğunu biliyoruz. Ancak gen aktivitelerinde bir sonraki hal müm-

kün olan 2^N hal arasından rastgele seçildiğine göre, hal döngüsü çekicilerinde sıralanan ardışık haller birbirlerine hiç benzemeyecektir. Bu durumda, eğer hal döngüsündeki *herhangi bir halde* bulunan herhangi bir gen aktivitesinin tedirgenmeyle geçici olarak tersine çevrilmesi sonucunda sistem bulunduğu hal döngüsünden koparsa, bu tedirgenmelerin bazılarında sistemin diğer hal döngüsü çekicilerinden herhangi birine dönüşme olasılığı 1'e yaklaşacaktır. Eğer hal döngüsünün herhangi bir halindeki herhangi bir genin karşılaşabileceği bütün tedirgenmeleri ele alırsak, her bir hal döngüsünün diğer bütün hal döngüsü çekicilerine dönüşebileceğini görürüz. Bu da bize her bir hücre tipinin minimal bir tedirgenmeyle doğrudan *bütün* hücre tiplerine dönüşebilmesinin $K = N$ ağlarının ayırt edici özelliği olduğunu gösteriyor. Bunun Şekil 12.22'deki dönüşümlerde gördüğümüz durum olmadığı çok açık. Her bir hücrenin ya da daha doğru bir ifadeyle her bir doku tipinin dönüşebileceği seçenek sayısı çok az. Bu özelliği göz önüne aldığımızda, hücre tiplerini çekici olarak ele alacaksak, her bir çekicinin az sayıda başka çekim havzasıyla komşuluk ettiği sonucuna varmak zorundayız. Bol bol örneğini gördüğümüz gibi, bu nitelikler gen başına az sayıda girdi düşen ve kanalize edici Boole fonksiyonlarıyla kısıtlanan genom sistemlerinde kendiliğinden örgütlenen genel nitelikler olarak karşımıza çıkıyor (Şekil 12.12). Dolayısıyla memelilere ait bu endodermal epitel sistemindeki dönüşümlerin apaçık gözlemlenebilen özellikleri bize yeterince veri sağlıyor. Bunların hepsini bu bölüm boyunca geliştirdiğimiz, hücre tiplerini ontogenez sürecindeki entegre genom sistemlerinin dinamik davranışlarının beslendiği çekim havzaları olarak düşünmeyi öneren çerçevenin doğal sonuçları olarak açıklayabiliyoruz. Kanalize edici genom sistemlerinin ayırt edici bir özelliği herhangi bir hücre tipinin yalnızca az sayıda hücre tipine dönüşebilmesi. Bu nitelikleri yalnızca normal gelişim sürecinde karşımıza çıkan normal gelişimde değil, aynı zamanda bilinen bütün metaplazilerde de görüyoruz. Metaplazik dönüşümlerde gözlemlenen niteliklerin doğrudan seçilimi yansıtma olasılığı son derece düşük. Çok daha büyük bir olasılıkla her bir hücre tipinin farklılaşabileceği az sayıda komşu hücre tipi olmasının temel nedeni hücre tiplerinin kanalize edici topluluğun üyeleri olmaları. Ontogenezin yaklaşık 100 milyon yıldır dallanan gelişim süreçleri doğrultusunda örgütlenişini doğrudan güvence altına alan etmen seçilim değil, işte bu üyelik.

ÖZET

Genom düzenleyici sistemi lokal özellikleriyle açıklamak kısmen mümkün. Ayırt edici noktalar arasında herhangi bir geni ya da süreci doğrudan düzenleyen gen ya da süreç sayısı ve düzenlenen lokusun yanıt verdiği yollar üzerindeki kısıtlamalar var. Neredeyse istisnasız bilinen bütün genom sistemlerinde gen başına düşen girdi sayısı çok az. Boole idealleştirmesinde hemen hemen bütün genler kanalize edici fonksiyonlarla yönetiliyor. Bununla birlikte, az sa-

yıda girdiyle kısıtlama molekül düzeyinde yüksek moleküler özgüllüğe eşdeğer bir kavram, kanalize edici fonksiyonlarla kısıtlanma da kimyasal basitliği yansıtıyor. Bu da kısıtlamaların büyük ölçüde organik kimyanın özelliklerini yansıttığına işaret ediyor.

Bu lokal niteliklerin geniş kapsamlı genetik düzenleyici sistemlerin genel organizasyonu ve davranışları açısından ne anlama geldiğini sormak da bizi üyelerinde bu bilinen lokal özellikler bulunan genetik sistem topluluklarını incelemeye götürdü. Nitekim, bu topluluğun bütünü, kendiliğinden yüksek düzeyde bir düzenlik sergileyen çok sayıda dinamik niteliğe sahip ve bu nitelikler hücresel farklılaşmanın bilinen özellikleriyle büyük bir paralellik gösteriyor.

Ortaya çıkan paralellikler çok önemli. Bunlar bize şunlar hakkında kestirimler yapma olanağı sunuyor:

- Tek tek hücre tiplerine denk düşen yinelemeli gen ifadesi örüntülerinin karmaşıklığı
- Hücre döngüsü sürelerinin dağılımı
- Bir organizmadaki hücre tipi sayısı
- Hücre tiplerinin homeostatik kararlılığı
- Herhangi bir hücre tipinin doğrudan yalnızca az sayıda başka hücre tipine farklılaşabilmesi
- Ontogenezin dallanan farklılaşma yolları çevresinde örgütlenişi

Bunlar yanında hücre tiplerinde ifade edilen ortak bir gen öbeği bulunduğunu ve genlerin ufak bir bölümünün ifadesinde farklılaştıklarını da öngörebiliyoruz. Ayrıca hormonal ya da diğer bazı sinyallerin genomun ayırt edici nitelikte ufak bir bölümüne yayıldığını, mutasyonların neden oldukları değişikliklerin de böyle ufak bir bölümde yayıldığını söyleyebiliyoruz. Organizmanın hücre tiplerinin yalnızca bir alt kümesini kullandıkları öngörüsünü destekleyen kanıtlar bulduğumuz gibi, *Drosophila* ve diğer bazı organizmalardaki metaplazilerle ilgili olarak gelişim sürecindeki adanmışlık seçeneklerinin kombinatoryal nitelikte olduğuna işaret eden kanıtlarla da karşılaştık.

Topluluk yaklaşımının yöntemsel, epistemolojik ve ontolojik boyutları var. Ontogenezin temelinde yatan genom sisteminde karmaşıklık düzeyi çok yüksek. Böyle bir sistemin tam analizi görevi bizi bekliyor. Bu arada, sistemin yapısını ve davranışını açıklayan genel bir teori inşa etmek üzere pratik ilerleme kaydedebilmek için sistemin parçalara ayrılabilen özelliklerinin incelenmesi gerekiyor. Genetik düzenleyici sistemler evrim tarihinin kısa zaman dilimlerinde akışkan olmak yerine sabit yapıda olsalardı bile, geniş kapsamlı örgütlenme ve davranışa ilişkin günümüzde tasarlayabileceğimiz en iyi varsayımları ifade edebilmek için de bir tür topluluk teorisinden yararlanmamız gerekirdi.

Tek başına rastgele genetik programlarda mevcut önyargılarımıza kafa tutan çok büyük bir düzenle karşılaşılması bile bu çabaların önemini ortaya

koyuyor. Ontogenezin temelinde böyle bir düzen olabileceğini görmemek ahmaklık olurdu.

Beşinci bölümde paralel–işlemli ağları katı, sıvı ve gaz şeklinde üç sınıfa ayıran "sıvı" bir arayüz olduğunu görmüştük. "Katı", zorlayıcı yapılar ya da içsel homojenlik kümeleri sayesinde geniş bölgelere yayılan donmuş bileşen perkolasyonu sonucunda ortaya çıkan düzenli rejime denk düşüyor. "Gaz" ise kaotik dinamiklere denk düşüyor ve ayırt edici özellikleri (1) sistemdeki gen sayısının fonksiyonu olarak üstel artış gösteren uzun çekiciler ve (2) küçük tedirgenmeler ardından gen aktivite örüntülerinde çığ şeklinde değişikliklerin yayılması. Kaosa damgasını vuran bu iki işaret de donmuş bileşen perkolasyonunun olmadığı koşullarda ortaya çıkıyor. Sıvı bölge ise düzenle kaos arasındaki sınırı oluşturuyor. Bu bölümde gözden geçirdiğimiz bütün verilerin ve modellerin bütün şubeleri kapsayan genom sistemlerinin düzenli, katı rejimde, belki de sınıra hayli yakın bir noktada yer aldıklarını ileri süren hipotezle uyumlu olduğunu gördük. Kanalize edici fonksiyonlardan zengin genom sistemlerinin donmuş bileşen perkolasyonu sonucunda kendiliğinden düzen ortaya çıkarma eğilimi göstereceğini kabul etmemiz gerekiyor. Kendiliğinden örgütlenme seçilimle her an etkileşim içinde. Bu durumda seçilimin genom ağlarının ayrıntılı yapısını kaosun eşiğinde var olma doğrultusunda ayarladığı hipotezi hayli inandırıcı. Böyle bir asılı kalmışlık halinde kararlı çekiciler olarak hücre tipleri oluşacak, gelişim kombinatoryal özellikler kazanacak, donmamış bölgeler arasında evrilebilen hiyerarşik komuta yapıları oluşacak, gen aktivitesinde diğer bazı genlere yayılan (ama çok geniş bir yayılım gösteremeyen) zincirleme değişiklikler olacak ve değişiklikleri genomun bütün bölgelerine yaymadan, yalıtılmış tek tek donmamış adaların davranışını değiştirme yoluyla hücre tiplerinin evrilmesine olanak veren bir kapasite ortaya çıkacaktır. Test edilebilecek sezgilerimiz genomun kaosun eşiğine yakın asılı kalması halinde dinamik bir davranışla düzenli karmaşıklık ve evrilebilirliği maksimum düzeye çıkarabileceğini söylüyor.

Bu bölümde topluluk teorisinin güçlü yönlerini araştırdık. Eğer evrimin kendisi bir sistemler topluluğunda keşifler yapıyorsa, o zaman o topluluğun ortak nitelikleri gözlemlediğimiz düzeni açıklayan sıfır hipotezidir. Tek yapmamız gereken söz konusu topluluğa üyelik durumunu açıklığa kavuşturmaktır. Seçilimin genom sistemlerini kaosun eşiğine yönelme doğrultusunda ayarladığı görüşünün doğruluğu kanıtlanırsa, o zaman evrimin sürekli böyle bir büyüleyici dinamik sistemler topluluğunda var olmaya zorlanan ağlar üzerinde çalıştığını söyleyebiliriz. Belki de en önemli topluluğu oluşturan bu topluluk, organizmalarda karşımıza çıkan dikkate değer düzeni açıklayabilecek en iyi hipotez olarak beliriyor. Bu genel bakışın yararlı olduğu kanıtlanırsa, o zaman kendiliğinden örgütlenmeyle seçilim arasındaki çok taraflı evliliği, seçilimin en iyi uyarlanım yapabilen sistemleri desteklemesi sayesinde genom sistemlerinin bu ustalıklı toplulukta var olmaya zorlanması ve bu topluluğun ortak niteliklerinin biyolojinin neredeyse evrensel özellikleri şeklinde belirişi olarak açıklayabiliriz.

ON ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Hücre Tipleri Açısından Seçilim

Bu bölümde yeni hücre tiplerinin evrimini ya da mevcut hücre tiplerinin "mükemmelleşme" potansiyelini incelerken karşımıza çıkan bazı konuları ele almak istiyorum. Önceki 2, 3, 5 ve 12'nci bölümlerde engebeli uyumluluk sahalarındaki uyarlanımsal yürüyüşlerin ayırt edici özelliklerini, Ashby'nin entegre dinamik sistemlerde uyarlanımsal evrimle ilgili *Ansatz* kavramını ve genom düzenleyici sistemlere ilişkin düzensiz Boole modellerinde düzenin belirişini inceledik. Özellikle on ikinci bölümde kanalize edici Boole ağları topluluğundaki kendiliğinden düzenin pek çok canlı şubesinde ontogenez sürecinde gözlemlenen bazı özelliklere çok benzediğini gördük. Bununla birlikte, böyle rastgele bağlantılı ağlardaki "hücre tipleri" doğrudan düzenleyici sistem dinamiklerindeki rastgele çekicileri oluşturuyorlar. Bu ön değerlendirmeler bizi şu soruları sormaya zorluyor: (1) doğal seçilim genom düzenleyici sistemi biçimlendirerek özgül hücre tiplerinde belli gen örüntüleri ortaya çıkmasını sağlıyor olabilir mi? (2) Uyumluluk sahalarının engebeli olması seçilimin kapasitesini sınırlandırıcı bir etmen olabilir mi; olabilirse hangi durumlarda?

Karşımıza hemen bazı uyarılar çıkıyor. Kambriyen'den bu yana hücre tiplerinin evrim sürecinde yeni ya da değişik katalitik ya da yapısal işlevleri gerçekleştiren yeni proteinleri kodlayan yeni yapısal genler ortaya çıktı. Dördüncü bölümde açıkladığımız gibi, bu genlerin oluşumu yapısal genlerde duplikasyon, daha sonra da farklı gen ailelerinde birbirinden uzaklaşma süreciyle ilerledi; bu süreçte rekombinasyonlar gerçekleşiyor ve rekombinasyona tabi proteinlerin işlevsel bölgeleri birleşiyordu; lokal mutasyonel arayışlarla belli katalitik ya da yapısal fonksiyonlar mükemmelleşiyor ya da bazı komşu fonksiyonların yüksek performansı doğrultusunda ilerlemeler kaydediliyordu. Hücre tiplerinin evriminin temelinde yatan bütün bu boyutları tartışmayacağım. Bunun yerine, daha basit olmakla birlikte temel bir alt sorun olan bir konuya odaklanacağım: Hücre tiplerinin evrimi kuşkusuz kısmen genom sisteminin saf sibernetik özelliklerindeki değişiklikleri de kapsıyor ve bu bağlamda *aynı yapısal gen kümesinin* aktiviteleri farklı kombinasyonlarda çekiciler şeklinde var olmaya başlıyorlar. Bir başka ifadeyle, hücre tiplerinin evrimi düzenleyici

sistemdeki değişikliklerle yeni zincirleme olayların ortaya çıkışını ve aynı yapısal genlerin yeni örüntülerle ifade edilmesini de kapsıyor.

Görüldüğü gibi, bu bölümde ele alınacak temel soru seçilimin hücre tiplerinin birleşik aktivitelerini kontrol altında tutan sibernetik düzenleyici sistemde değişiklikler yapma yoluyla, hücre tiplerini ne ölçüde biçimlendirebildiği sorusu. Bu soruyu yanıtlarken, ikinci, üçüncü ve beşinci bölümlerde vardığımız sonuçları göz önünde tutarak, sistemin üzerinde evrildiği uyumluluk sahalarının engebeli yapısının seçilimi büyük ölçüde kısıtladığı sonucuna varacağız. Seçilimin sibernetik sistemi biçimlendirerek belli bir hücre tipinde gelişigüzel gen ifadesi örüntülerine ulaşabilmesinin neredeyse imkansız olduğunu, uyarlanımın lokal optimumlarda takılıp kaldığını göreceğiz. Öte yandan, varacağımız ikinci önemli sonuç da gen başına girdi sayısı çok olanlarla karşılaştırıldığında gen başına girdi sayısı az olan genom düzenleyici sistemlerde bu tür takılıp kalmaların daha az engel oluşturması. Bu da bilinen genom sistemlerinin davranışını en iyi yansıtan genetik düzenleyici sistem modellerinin, aynı zamanda uyarlanım açısından da en başarılılar olduğu anlamına geliyor. Bu tür ağlar düzenli rejimde yer alıyorlar, bu sayede de uyarlanım süreçleri yüksek düzeyde bağıntılı sahalarda gerçekleşiyor. Tersine, öğe başına düşen girdi sayısı çok olan ağlar genellikle kaotik rejimdeler ve uyarlanım süreçlerini çok engebeli sahalarda yaşıyorlar. Dolayısıyla, organizmalarda böyle düzenli sibernetik sistemlerin varoluşunun uyarlanımda başarılı düzenleyici sistemler sınıfı lehine "ikinci derece" bir seçilimi yansıtıp yansıtmadığı sorusunu sormak zorundayız.

Bu bölüm açısından belirleyici önem taşıyan sonuçlar beşinci bölümde, genel olarak Boole ağlarının uyarlanımsal kapasiteleri bağlamında tartışılmıştı ve meslektaşım R. Smith'le birlikte yürüttüğümüz çalışmalara dayanıyor (Kauffman ve Smith 1986). Burada bu sonuçların da yer aldığı geniş kapsamı ele alacağım ve beşinci bölümdeki bulguları kısaca yeniden özetleyeceğim.

ÇERÇEVE

Birinci ve ikinci bölümlerde değindiğimiz gibi, *cis*–etkili düzenleyici dizileri yapısal genlere komşu yeni noktalara taşıyan kromozom mutasyonları genom sisteminin düzenleyici bağlantı şemasını gerçek anlamda değiştiriyor. Aynı şekilde, hem nokta mutasyonlar hem de daha büyükleri düzenlenen bir lokusun davranışını kolayca değiştirebiliyor. En basit örnekler arasında bir operatör lokusun serbest bir yapıya dönüştüğü mutasyonlar var (Jacob ve Monod 1963; Monod 1971; Vogel 1971; Zubay ve Chambers 1971). Seçilimin hücre tiplerini kalıba sokma kapasitesini incelerken, gerçek genom düzenleyici sistemlerle ilgili bilgilerimizin teorik düzeyde yeterli bir soyutlamasını yapmak gerekiyor. Elimizde böyle bir soyutlama olduğunda da, önümüze koyacağımız makul bir hedef eşgüdümlü gen ifadesi örüntülerinin evriminde karşımıza çıkan başlıca sorunların bir bölümünü anlamaya çalışmak olacaktır. Daha sonra, bu ipuçları

ışığında deneylere geri dönebiliriz. Dolayısıyla, genom düzenleyici sistemlerin Boole ağı modellerini kullanmaya ve "hücre tipini" belli bir genetik ağ dağarcığındaki dinamik bir çekici (hal döngüsü çekicisi) olarak ele alan merkezi önemdeki yorumu sürdürmeye devam edeceğim. Hücre tipini böyle nitelendirdiğimiz koşullarda, bu bölümün çerçevesini seçilimin mutasyon sürecindeki (tek tek genlerin bağlantıları ve kendilerine atanmış Boole kuralları değişmekte olan) bir genom düzenleyici sistemler popülasyonu üzerinde etkili olup olamayacağını incelemek ve seçilimin bu etkiler sayesinde sistemin dinamik çekicileri olan hücre tiplerini ortaya çıkaracak arzu edilen gen ifadesi örüntülerine sahip genom düzenleyici sistemlere ulaşmayı başarmasının mümkün olup olmadığını araştırmak oluşturacak.

Bu soruyla Ashby'nin (1960) *Ansatz* kavramı arasındaki benzerliği beşinci bölümden hatırlayın. Ashby için uyarlanım esas olarak bir sistemdeki temel değişkenlerin bir alt grubunu saptamaya dayanıyor. Bu değişkenlerin sistemin çevresiyle bağlantılı eşgüdümlü dinamik davranışı (yani Sistem) tarafından kısıtlanması gerekiyor. Başlangıçta her zaman Sistem belli bir çekiciye doğru akıyor. Bu çekicide temel değişkenler kısıtlanabiliyor ya da kısıtlanmayabiliyor. İlk durumda, Ashby herhangi bir şeyi değiştirmiyor. Aslında ikinci durumda herhangi bir parametre ayarındaki sıçrayıcı bir mutasyonla çekim havzaları değişiyor. Bu yeni havzalarla bazı temel değişkenlerin üzerindeki kısıtlamalar kalkabiliyor ve Sistem mevcut halinden bütün temel değişkenlerin kısıtlı tutulduğu yeni bir çekiciye doğru akabiliyor. Bu gerçekleşirse, Ashby uyarlanımsal süreci durduruyor. Aksi halde, sistemin herhangi bir parametrede bir değişiklik adımı daha atmasına izin veriyor. Eğer incelediğimiz konu seçilimin dinamik bir çekici olarak arzu edilen bir gen ifadesi örüntüsüne ulaşmak için mutasyon sürecindeki bir genom düzenleyici sistemler popülasyonunda düzenleyici bağlantıları ve Boole kurallarını ne ölçüde değiştirme imkanına sahip olduğu sorusuysa, Ashby'nin *Ansatz*'ının yeni bir versiyonuyla karşı karşıya olduğumuz açık.

Bir başka uyarıya daha gerek var. Seçilimin dinamik bir çekici olarak arzu edilen bir gen ifadesi örüntüsüne ulaşmak için bir genom düzenleyici sistem modelini kalıba sokmasının mümkün olup olmadığını sorduğumuz zaman, ne tür bir soru sormuş oluyoruz? Açıkçası henüz hangi özgül gen ifadesi örüntülerinin yararlı olacağını tahmin edecek durumda olmadığımız gibi, ele alacağımız Boole modellerinin tek tek genlere gerçek nitelikler ataması da söz konusu değil. İlgilendiğimiz görevi, gen ifadesi örüntülerinden *hangileri avantajlı olursa olsun*, hücre tiplerinin evrim sürecinin temelini oluşturan uyarlanımsal uyumluluk sahasının istatistiksel özelliklerinin böyle avantajlı örüntülerin seçilmesini ne ölçüde desteklediğini ya da kısıtladığını anlayabilmek için, *genom düzenleyici sistemlerin uyumluluk sahalarının ne gibi ayırt edici niteliklere sahip olduğunu açıklamak* şeklinde tanımlayabiliriz. Bu amaçla, pekâlâ gelişigüzel herhangi bir gen ifadesi örüntüsünü "iyi" hücre tipi diye nitelendirip,

seçilimin gelişigüzel bir genom ağı üzerinde çalışmaya başlayarak sonunda karşımıza çekici olarak arzu edilen gen ifadesi örüntüsü hedefine uygun bir ağ çıkarmasının mümkün olup olmadığını sorabiliriz.

Kanımca paralel–işlemli ağların arzu edilen niteliklere sahip çekicilere sahip olma yönünde evrilmesini amaçlayan çabaların izinden gittikleri gelenek, arzu edilen davranışı sergileyen bilgisayar programları geliştirmek için evrimci yöntemleri uygulamaya çalışan ilk araştırmacılar olan Fogel, Owens ve Walsh'ın (1966) parçası oldukları gelenek. Daha yakın bir tarihte de, Lenat (1977, 1980) evrimci işlemlerin teoremleri kanıtlama kapasitesini araştırdı ve biyolojik uyarlanım için höristik yaklaşımdan yararlanılabileceğini önerdi. Gerek bu çabalar için gerekse bizim ele aldığımız bağlamda önemli meselelerden biri uyumluluk sahasının yapısını ve bu yapının uyarlanımsal evrim üzerindeki kısıtlayıcı etkilerini anlamak.

GENOM AĞI UZAYI

İkinci, üçüncü ve beşinci bölümlerde bir varlıklar topluluğu kavramını ve çok boyutlu bir uzayda her bir varlığın tek mutant bir varlığa komşu olacak şekilde dizilişini tartışmıştık. En basit durumda varlığı uzunluğu tanımlanmış bir peptid, tek mutant komşularını da aynı uzunlukta ama tek bir aminoasidi farklı olan diğer peptidler olarak düşünebiliriz. Genom düzenleyici sistemlerin *NK* Boole modellerini ele aldığımızda, topluluk *N* sayıda ikili geni ve gen başına *K* sayıda girdisi olan bütün ağları kapsayacaktır. Bu ağların her biri tek bir düzenleyici bağlantısı ya da tek bir Boole fonksiyonu farklı olan bütün ağların tek mutant komşusudur. Daha somutlarsak, herhangi bir düzenleyici bağlantı, düzenleyici genden ya da süreçten düzenlenen gene ya da sürece uzanan bir ok olarak düşünülebilir. Böylece ya düzenleyici geni ya da düzenlenen geni değiştirmek mümkün olur. *K* değişkenli bir Boole fonksiyonu *K* sayıda girdi değişkeninin mümkün olan 2^K aktivite kombinasyonunun her birine 1 ya da 0 değeri atar. Böylece herhangi bir Boole fonksiyonunun tek mutant komşularını, 2^K pozisyonda tek bir bit değerinin 1'den 0'a ya da 0'dan 1'e değişenler şeklinde tanımlayabiliriz.

$N = 1000$ ve $K = 2$ olan bir genom sistemini ele alalım. Düzenleyici bağlantı sayısı $KN = 2000$'dür ve bunların her birinin düzenleyici geni ya da düzenlenen geni mutasyona uğramaktadır. Herhangi bir düzenleyici bağlantının başlangıcı ya da sonu herhangi bir başka bağlantıya dönüştürülebilirse, düzenleyici bağlantılar açısından 2 x 1999 ya da 3998 tek mutant komşu olacaktır. Aynı şekilde, $K = 2$ girdinin her bir Boole fonksiyonundaki pozisyonlar dört bittir, bu da her birinin dört komşu Boole fonksiyonu olacağı anlamına gelir. Sonuç olarak böyle herhangi bir *NK* ağında Boole fonksiyonları açısından 4000 tek mutant komşu olacaktır. Dolayısıyla, iki tek mutant uzayından söz edebiliriz: düzenleyici bağlantılardaki değişikliklerin indüklediği tek mutant uzay ve Boole fonk-

siyonlarındaki mutasyonların indüklediği tek mutant uzay. Bu iki farklı "adım" üretecinin uyumluluk sahaları, istatistiksel açıdan birbirine benzeyebilir ya da benzemeyebilir. Kuşkusuz tam uzay her iki mutasyon çeşidine de izin verecektir; bu durumda tam uzayda her bir ağın neredeyse 8000 komşusu olacaktır.

İkinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci bölümlerde belli bir varlıktan başlamak ve *uyum başarısı daha yüksek* olan tek mutant ya da *j*–mutant varyantlardan geçerek lokal bir optimuma doğru ilerlemek zorunda olan bir uyarlanımsal yürüyüş fikrini tartışmıştım. Bu optimum, sahip olduğu uyum başarısı bütün tek mutant ya da *j*–mutant komşularından daha yüksek olan herhangi bir varlık olabilir. Tek mutant olgular bize uyumluluk sahalarının istatistiksel niteliklerini sabit bir ortamda (her bir varlığın uyum başarısı zaman içinde sabit kalacak şekilde) saptama imkanı sunuyor. Bu nitelikler lokal optimum sayısını, lokal optimumlara doğru uyarlanımsal yürüyüşlerin beklenen uzunluklarını, herhangi bir varlıktan başlayarak ulaşılabilecek lokal optimum seçeneği sayısını, lokal optimumların benzerliklerini ve erişilebilecek lokal optimumların uyum başarılarının uzaydaki varlıkların ortalama uyum başarısına oranını kapsıyor. Bu istatistiksel nitelikleri değerlendirirken, mutasyon ve seçilimin etkisi altında olan gerçek popülasyonu idealize etmek, popülasyon büyüklüğü ve uyum başarısı farklılıklarıyla karşılaştırıldığında bir sınır durumu temel alarak mutasyon sıklığını düşük tutmak zorunda olduğumuz açık. Bu sayede yavaş zaman ölçeğinde giderek uyum başarısı daha yüksek varyantlarla karşılaşmak mümkün olacaktır. Bu tür varyantlar ya ortadan kaybolurlar ya da popülasyondaki sıklıkları kaba bir eşiği aştığında esas olarak belirlenimci bir tarzda ve hızlı zaman ölçeğinde popülasyonun bütününü işgal ederler. Hatırlarsanız Gillespie (1983, 1984) bu tür süreçlerin sürekli zamanlı ayrık halli (burada "varlık") Markov süreci sayılabileceğini göstermişti. Uyarlanımsal süreç önce uzun zaman dilimlerinde tek bir varlıkta "konumlanıyor", ardından da hızlı zaman ölçeğinde olasılık kurallarına uygun bir sıçrayışla uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşularından herhangi birine atlıyor. Düşük mutasyon hızlı bu sınır durum bize söz konusu tek mutant uyumluluk sahası örneğini sunuyor ve uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlardan geçerek lokal optimumlara doğru ilerliyor.

Aşağıdaki modellerde uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun davranışını basitleştiriyorum ve her kuşakta mevcut durumda uyum başarısı en yüksek ağın biri hariç bütün kopyalarının bağlantılarında ya da Boole fonksiyonunda tek bir rastgele mutasyon gerçekleştiği bir uyarlanımsal süreci temel alıyorum. Her bir kopya inceleniyor ve önceden belirlenmiş hedef olan gen ifadesi örüntüsüne en uygun bir hal döngüsü çekicisi olup olmadığı inceleniyor. Ardından ağ popülasyonunun bütünü tek bir adımla uyum başarısı en yüksek varyanta geçiyor ve bu yeni ağdan başlayarak uyarlanımsal yürüyüş devam ediyor. Somutlarsak, uyum başarısını en yakın çekiciyle önceden belirlenmiş bir hedef olan gen ifadesi örüntüsü arasındaki *fraksiyonel uyum* şeklinde tanımlayarak,

herhangi bir ağın uyum başarısı 0,0 ve 1,0 arasında olacak şekilde bir normalleştirme uygulayabiliyoruz.

N sayıda genle kararlı bir kalıcı hal çekicisi olarak istenen tek bir gen ifadesi örüntüsünün gerçekleştirilebildiği model genom ağları inşa etmenin mümkün olduğunu vurgulamakta yarar var. Hedeflenen örüntüde aktif olması gereken herhangi bir gene, yapısı gereği aktif anlamına gelen "Totoloji" Boole fonksiyonunu atamak yeterli olacaktır; aynı şekilde, hedeflenen örüntüde aktif olması gereken herhangi bir gene "Çelişme" Boole fonksiyonunu atamak da yeterlidir. Kuşkusuz kalıcı hal çekicisi olarak özgül herhangi bir başka örüntüyü hedefleyen çok sayıda genom ağı olabilir. Bu da bize bir seçilim rejiminin arzu edilen tek bir örüntü hedefine uygun ağlar oluşturmayı başaramamasının, matematiksel açıdan böyle ağlar inşa etmenin imkansız olmasına bağlı olamayacağını gösteriyor. Oysa kalıcı hal çekicisi olarak önceden belirlenmiş belli sayıda örüntünün hedeflendiği ağlara ulaşmak isterken, seçilime tabi olan ağ sınıfında gen başına düşen girdi sayısının $K = 2$ gibi kısıtlı bir sayı olması koşulunu benimserseniz, böyle koşullar matematiksel açıdan tutarsız olurdu. Dolayısıyla, aşağıdaki analizde seçilimin *hedefin tek bir gen ifadesi örüntüsü olduğu* ağları bulma çabalarına odaklanmak istiyoruz.

Genetik Ağ Uzayında Uyarlanım

Beşinci bölümde bildirilen sonuçlar şunlara işaret ediyor:

1. Uzun atlamalı uyarlanım Evrensel Yasayı doğruluyor. Boole ağlarında uzun atlama, ağdaki bağlantıların yarısının ya da ağların Boole fonksiyonlarındaki bitlerin bir çeyreğinin mutasyona uğraması ve ardından popülasyonun uyum başarısı daha yüksek varyantlar açısından değerlendirilmesi anlamına geliyor. Uzun atlamalı durumda her bir ileri adımdan sonra bir sonraki daha gelişmiş varyantı bulmak için öngörülen bekleme süresi iki katına çıkıyor. Ayrıca, kümülatif ileri adım sayısı (*S*) deneme ya da kuşak sayısının logaritmik fonksiyonu olarak artıyor: $G:S = \log_2 G$ (Şekil 5.11).
2. Uzun atlamalı uyarlanımda ikinci bölümde açıkladığımız *karmaşıklık katastrofu* ortaya çıkıyor. *N* sayıda ağdaki karmaşıklık düzeyi arttıkça, sabit herhangi bir kuşakta erişilen ortalama uyum başarısı *düşerek* genetik ağlar uzayındaki ortalama uyum başarısı olan 0,5 değerine yaklaşıyor. Genom sistemleri genişledikçe genom uzayındaki uzun atlamalı arayışlar sahaların bağıntı uzayının ötesine sıçradığı için de, bu düşüş bize uyarlanımın giderek daha yetersiz bir strateji olmaya başladığını gösteriyor.
3. $K = 2$ ve $K = 10$ ağlarda (Şekil 5.12 ve 5.13), bir, iki ya da beş mutant varyant üzerinden uyarlanımın altı genel özelliği var:

- Uyarlanım hiçbir zaman arzu edilen gen aktivitesi örüntüsü hedefine mükemmel uyan bir genel optimuma ulaşamıyor.
- Uyum başarısı arttıkça uyum başarısı daha yüksek varyant bulmak için bekleme süresi artıyor.
- Mutant arayışı yayılım aralığı genişleyerek 1'den 5'e çıktıkça, lokal optimumlarda ulaşılan uyum başarısı artıyor. Dolayısıyla arayışın yayılım aralığı sahanın yapısına göre ayarlanarak, arayış optimum düzeye çıkarılıyor.
- $K = 2$ ağlarda N değeri arttıkça lokal optimumlarda ulaşılan uyum başarısı *düşüyor* (Tablo 5.5). Böylece, uyum başarısı daha yüksek tek mutant komşular üzerinden ilerleyen uyarlanım bile karmaşıklık katastrofuyla karşılaşıyor. *N* değeri arttıkça, lokal optimumlarda ulaşılan uyum başarısının azalmasını ve genetik ağlar uzayındaki seçilmemiş ağlar düzeyine düşmesini bekleyebiliriz.
- $K = 2$ sahalarda bağıntı yapısının $K = 10$ ağlardakinden çok daha düz olduğunu görüyoruz (Şekil 5.14).
- *N* sayıda genin bir alt grubu dışında kalan genlerin seçilimden doğrudan etkilenmeyen gizli değişkenler sayılması ve yalnızca önemli sayılan alt grubun arzu edilen gen aktivitesi örüntüsü hedefine uygun olup olmadığı değerlendirilmesi durumunda, seçilim bu alt grup için de böyle mükemmel bir genel optimuma ulaşamıyor. Göründüğü kadarıyla, önemli ve gizli değişken oranından bağımsız olarak, ulaşılan uyum başarısı düzeyi kabaca aynı.

Bu sonuçlar bizi önemli bazı noktalara götürüyor. Her şeyden önemlisi, mutasyon hızı güçlü bir seçilime tabi olduğu için popülasyonun daima uyum başarısı daha yüksek varyanta "tırmanabildiği" bu sınırlı koşullarda, uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlar üzerinden sürdürülen uyarlanımsal yürüyüşlerde genellikle arzu edilen gen ifadesi örüntüsü hedefine uygun ağlar bulunamayacağına göre, gerçek doğal seçilimin genom sistemlerini hücre tipi olarak arzu edilen gelişigüzel gen aktivitesi örüntüleri oluşturacak şekilde kalıba sokmasının (çoğu zaman ya da hiçbir zaman) mümkün olmayacağını söyleyebiliriz. Bunun yerine, uyarlanımsal yürüyüş çoğu zaman lokal optimumlarda takılıp kalıyor. Dahası da var. Çok mutasyonlu olguların 100 kuşakta 1,0 uyum başarılı ağlara ulaşmaları da mümkün değil. Bu durumda iki ya da beş mutasyonu olan komşu sayısı son derece fazla oluyor. Bütün komşuları taramak ve belli bir ağın iki ya da beş mutasyonlu komşuların hepsi açısından bir lokal optimum olduğunu söylemek mümkün değil. Bu gibi çok mutasyonlu arayışlarda mükemmel ağlara ulaşmak mümkün olmasa da, yeterli sayıda kuşak sonra iki ya da beş mutasyonlu bir arayışla mükemmel bir ağa ulaşılabileceği de düşünülebilir. Ama bu çok ufak bir ihtimal.

Bunlar da gösteriyor ki, uzun atlamalı uyarlanım limitindeki ve tek mutant

uyarlanımsal yürüyüş limitindeki karmaşık genom düzenleyici sistemlerde güçlü bir seçilimin bile gelişigüzel bir genom düzenleyici sistemden başlayıp uyarlanımsal yürüyüşler üzerinden ayrıntılarıyla tanımlanmış hücre tiplerine ait gen ifadesi örüntülerine ulaşması pek mümkün değil. Eğer uyarlanımsal süreç belli bir arayış aralığında sürdürülürse ya da birey başına belli bir yelpazedeki mutantlarla ilerlerse, çekicisi arzu edilen herhangi bir gelişigüzel gen ifadesi örüntüsü olan ağlara ulaşmanın mümkün olacağı düşünülebilir, ama bu da pek umut verici bir yol sayılmaz. Bu ancak daha ileri matematiksel çalışmalarla yanıtlanabilecek bir soru.

Kısacası, genom sisteminin sibernetik boyutlarının evrildiği uyumluluk sahalarının çok engebeli olduğunu, bunun sonucunda bu gibi ağların karmaşık kombinatoryal optimizasyon problemlerine yol açtığını artık fark etmeye başlamalıyız. En basit durum olan çok güçlü seçilim etkisi altında sabit uyumluluk sahalarında sürdürülen uyarlanımsal yürüyüşler bile yukarı doğru tırmanmak ve genel optimum uyum başarısı düzeyinin çok altında bir lokal tepede sonlanmak durumunda kalıyorlar.

Çıkaracağımız ikinci genel sonuç da uyum başarısı daha yüksek varyant bulma hızının giderek yavaşladığı, bunun da uyum başarısı arttıkça uyum başarısı daha yüksek *j*–mutant varyant sayısının giderek azaldığı anlamına gelebileceği. Bu da uyarlanımsal yürüyüşlerin aslında farklı doğrultularda dallanabileceğine, ama uyum başarısı arttıkça dallanma hızının azalacağına işaret ediyor. Bu ilişki güçlü bir seçilimin sabit bir uyumluluk sahasında orta düzeydeki uyum başarısından yola koyulan uyarlanımsal yürüyüşleri oldukça çok sayıda *lokal optimum seçeneğine* kadar izleyebileceği düşüncesine kuvvetli bir dayanak sunuyor. Çözümler optimal düzeyin altında olsa bile, gen ifadesinin eşgüdümünü sağlama sibernetik görevine birden çok çözüm getirilmesini bekleyebiliriz. Başlangıçtaki varlığın uyum başarısı arttıkça, erişilebilecek optimum seçeneklerinin sayısı hızla azalıyor. Uyum başarısı yüksek düzeye ulaşmış varlıklar yalnızca yukarıya doğru, tek bir lokal optimuma tırmanabiliyorlar. Böylece, karmaşık kombinatoryal optimizasyon süreçlerinde orta derecede uyum başarısından yola koyulan genom sistemlerinin çalı tarzında yayılımıyla uyarlanım problemine farklı çözümler üretildiğini ve sabit bir uyumluluk sahasında uyum başarısı arttıkça yayılımın giderek yavaşlayıp durgunluğa ulaştığını görüyoruz.

Uyarlanımın üçüncü özelliği de, mutant arayışının yayılım aralığı genişleyerek 1'den 5'e çıktıkça, ulaşılabilen uyum başarısının artması. Yayılım aralığını 1'den 5'e çıkarmak uyarlanımsal sürece yardım ederken, bu aralığın uzun atlama sınırına doğru aşırı genişlemesi sürece zarar veriyor. Yararlı lokal tepelerin üzerinden atlayan sıçrayışlarla arayışını çok uzaklarda sürdüren bir sistemin zamanını boşa harcayacağını sezgilerimizle biliyoruz. Bu kısıtlama uyum başarısı daha yüksek varyantlar ortaya çıkarma hızıyla ayarlanan bir optimal arayış kavramıyla ilişkili ve *mutasyon hızının kalıtsal* olduğu varsayıldığında buna kolayca ulaşmak mümkün. O halde, eğer mevcut durumda daha

uzaklardaki arayışlar yararlı sonuç verecekse, bu tür mutantlar uyum başarısı daha yüksek varyantlara ulaşabilecek ve yüksek mutasyon hızını da sürdürecektir. Buna karşılık, eğer mevcut durumda yakınlardaki arayışlar yararlı sonuç verecekse, o zaman da mutasyon hızı düşük olan varyantlar uyum başarısı daha yüksek varyantlara daha hızlı ulaşacak ve düşük mutasyon hızını sürdürecektir. Aslında mutasyon hızının kalıtsal olması, seçilimin farklı uyumluluk sahalarıyla karşılaştıkça arayışın yayılım aralığını bu sahaların istatistiksel özelliklerine göre ayarlamasına fırsat veriyor. Üçüncü bölümde belirttiğimiz gibi, bu evrimsel biyolojide, hatta mutasyonların seçilmesine ilişkin arayış işlemlerinin mühendislik uygulamalarında yakından tanınan bir mekanizma, ama ciddi evrim biyologları bu mekanizmanın evrim sürecinde kullanıldığını kabul etmekte hep zorlandılar (Crow 1987).

Dördüncü önemli özellik $K = 2$ ağların bile karmaşıklık katastrofu yaşamaları. Bununla birlikte, $K = 10$ ağlara göre daha bağıntılı sahalara adapte olabildikleri için, $K = 2$ ağların katastrofu daha tedrici yaşadıkları düşünülüyor. $K = 2$ ağlarda karmaşıklık ağ başına $N = 20$ genden $N = 100$ gene kadar değişiyor ve uyarlanımsal süreç tek mutant arayışlarıyla kısıtlanıyor. Dikkat çekici bir sonuç, $N = 20$'de 0,90 olan uyum başarısının N arttıkça azalması ve $N = 100$ olduğunda 0,78'e düşmesi. Bu azalma uzun atlamalı uyarlanımdaki kadar belirgin değil; o durumda N *değeri* 20'den 100'e çıktığında uyum başarısının 0,88'den 0,67'ye düştüğünü görüyoruz. Seçilimin önemli bir gen alt grubuyla kısıtlanması ve geriye kalan gizli değişkenlerin daha yüksek optimumlara ulaşılmasına yardım etmemesi önemli bir bulgu ve bu bulgu N arttıkça N değerinin *herhangi bir sabit "önemli" bölümünün* arzu edilen aktivite örüntüsüne uygunluğunun azalarak 0,5'e düşeceğini düşündürüyor.

Bu sonuçlar, uyarlanım hangi yoldan ilerlerse ilerlesin –ister uyum başarısı daha yüksek komşu mutantlar üzerinden gerçekleşsin ister uzun atlamalı uyarlanım yolu izlensin– seçilim etkisi altındaki sibernetik genom sisteminin karmaşıklığı arttıkça, arzu edilen tek bir gen ifadesi örüntüsüne uygunluk kapasitesinin bile azalarak seçilimden rastgele etkilenmiş herhangi bir ağda beklenen düzeye (0,5) indiğini düşündürüyor. Karmaşıklık katastrofu seçilimi kısıtlıyor.

İkinci ve üçüncü bölümlerde NK saha ailesini incelemiş ve $K = 2$ olduğunda ulaşılan optimum uyum başarılarının N değerinden bağımsız olabileceğini görmüştük. O sahalarda N artarken K bu küçük değerde sabit kaldığı sürece karmaşıklık katastrofundan bütünüyle kaçınmak mümkündü; hatta belki de bu N artarken K değerinin yavaşça artması durumunda bile geçerliliğini koruyabiliyordu. Şimdi incelediğimiz durumda anahtarlamalı düzensiz Boole ağlarının dinamik davranışını ele alıyoruz. Bu sonuçlar düzenin kendiliğinden belirdiği $K = 2$ durumunda bile karmaşıklık katastrofunun ortaya çıkacağını düşündürüyor.

Eğer bunlar genel geçer sonuçlarsa, N arttıkça eşgüdümlü özgül gen ifadesi örüntülerine ulaşmak giderek güçleşiyor demektir. Dolayısıyla, gerçekten geniş genom sistemlerinde en iyi durumda *az sayıda* hücre tipinde gen aktivitelerini

yüksek düzeyde bir kesinlikle belirlemek mümkün olabilecektir. Seçilimin bir organizmadaki *farklı* bazı hücre tiplerinde özgül gen ifadesi örüntüleri inşa etme kapasitesi önceden tahmin edilebildiğine göre, herhangi bir hücre tipinde az sayıda genin aktivitelerinin yüksek düzeyde bir kesinlikle belirlenmesi beklenebilir, ama aynı genlerin "rastlantı sonucu" söz konusu organizmanın başka bazı hücre tiplerinde de kendilerini ifade etmeleri mümkün olabilir. Aşağıda bunun gerçekten böyle olabileceğine işaret eden kanıtlara geri döneceğiz.

Hem bağlantısallık düzeyi düşük olan genetik ağların hem de kanalize edici Boole fonksiyonu kullanma zorunluluğuyla kısıtlanmış ağların kendiliğinden hayli bağıntılı uyumluluk sahaları olmasına karşın, bağlantısallık düzeyi yüksek olan genetik ağlarda bunun olmaması akla çok önemli bir soru getiriyor: Günümüzde bağlantısallık düzeyi düşük ve/veya kanalize edici fonksiyonlardan zengin düzenleyici sistemlerin açıkça çok yaygın olması doğrudan seçilimin kendisini yansıtıyor olabilir mi? Eğer bağlantısallık düzeyi düşük ağlar uyarlanımda daha başarılıysa ve bu ağlar karmaşık genom sistemleri uzaylarındaki nadir bazı optimumlara uyum başarısı daha yüksek tek mutant varyantlardan geçerek ulaşabiliyorsa, o zaman seçilimin uyarlanımsal saha yapısının bağıntılı olması sayesinde daha iyi uyarlanım yapabilen varlıklar tarafından oluşturulmuş popülasyonları zenginleştirme eğiliminde olacağını söylemek için, grup seçilimi argümanına başvurmamız gerekmez. Dolayısıyla, seçilimin *doğrudan* uyarlanımsal evrimin gerçekleştiği genom sistemleri *topluluğunu* değiştiriyor olabileceği fikriyle yüz yüze gelmek zorundayız. Dolayısıyla da, beşinci bölümde tartışıldığı gibi, kafamızda bir tür *ikinci düzey teori* tasarlamamız gerekiyor:

1. Ne tür sistemlerin –genom sistemi, protein sistemi, hiyerarşik sistem– seçilimin etkisi altındaki varlıkların karmaşıklık düzeyi arttıkça lokal optimumların kendi uzaylarındaki ortalama değerlere doğru düşmesi doğrultusundaki genel eğilimin kısmen üstesinden gelebilen bağıntılı sahaları var?
2. Birlikte evrim sürecinde ya da yüksek mutasyon hızı koşullarında sahanın engebeliliği arttıkça daha yüksek uyum başarısı düzeyleri sürdürülebildiğine göre, optimal uyarlanımın genellikle düz ve engebeli sahalar arasında bir uzlaşmaya ulaşması gerekli olabilir. Saha yapısının bu optimum engebelik düzeyine uygun genom sistemleri hangileri?
3. Darwin'in ağırlıklı olarak bireyler üzerinde etki yapan seçilimi ne zaman mutant sahaları yeterince bağıntılı organizmalar ortaya çıkarabilir? Her biri farklı biçimlerde modüler nitelikte olan protein bölgeleri, bağlantısallık düzeyi düşük genom ağları ve organizmalardaki hiyerarşik yapılar, bunların hepsi seçilimin güvenilir bir tarzda biçimlendirebileceği varlıkların "iyi" sahalara sahip olanlar olduğunu düşündürüyor. Bu konuda öğrenmemiz gereken daha çok şey olduğu açık.

Düzenleyici Ağlarda Rekombinasyon Uyarlanımı Kolaylaştırabilir mi?

Üçüncü ve beşinci bölümlerde avantajlı nokta mutasyonların tek tek birikmesi yerine rekombinasyonu temel alan seçici tırmanışların gücünü ele almıştık. Örneğin, protein uzayında rekombinasyon iki proteinin işlevsel açıdan bağımsız bölgelerin tek bir mutasyon adımıyla birleştirilmesi yoluyla yeni kombinasyonların ortaya çıkmasına olanak veriyor. Oysa bunu iki ebeveyn proteinden herhangi birinde aminoasit değişiklikleriyle başarabilmek için çok sayıda nokta mutasyonun birikmesi gerekir. Hatırlarsanız rekombinasyonun yararlı olmasının neredeyse kesin olarak uyumluluk sahasının engebeliliğine bağlı olduğunu görmüştük. Bütünüyle bağıntılı bir sahada rekombinasyonun yararlı bir strateji olma olasılığı hayli düşük. Rekombinasyonun yararlı olması için, bir görevle ilgili iki kısmi çözümün rekombinasyonla bir araya getirilmesi durumunda, önceki bağdaşlar kadar ya da ondan daha iyi sonuç verme ihtimalinin yeterince yüksek olması gerektiğini söyleyebiliriz.

Gerçek genetik sistemlerde rekombinasyon olaylarının var olduğunu biliyoruz. İki ebeveynin genom sistemleri birbirinin aynı olmadığı sürece, bu rekombinasyonlar sonucunda ortaya çıkabilecek yavru sistemin ayrıntılı bağlantı şeması ve mantığı her iki ebeveyninkinden de farklı olacaktır. Nitekim, bu tür kuşaktan kuşağa farklılaşmaların son derece yaygın bir fenomen olduğu tahmin ediliyor. Peki nasıl oluyor da bu kaosa yol açmıyor? Tahminen bunun nedeni genom sisteminde rekombinasyona bağlı bu tür değişikliklerin çoğu zaman sistemin davranışında sarsıcı değişikliklere yol açmaması.

Henüz düzenli rejimdeki $K = 2$ ağlarda ya da kaotik rejimdeki $K = 10$ ağlarda arzu edilen gen aktivitesi örüntüsüne ulaşmak için sürdürülen uyarlanımsal tırmanışlarda rekombinasyonun yararlı bir strateji olup olmadığını test etmeyi amaçlayan çalışmalar yapılmadı. Bununla birlikte, $K = 2$ ağlarda bu tür rekombinasyon adımlarının kanımca $K = 10$ ağlara göre daha yararlı olmasını bekleyebiliriz. Bu beklentimin iki nedeni var. Birincisi, $K = 2$ ağların uyarlanımı daha bağıntılı sahalarda gerçekleşiyor. Bu sahalarda bütün değişikliklerin dinamik çekiciler üzerindeki etkileri genellikle $K = 10$ ağlardakinden daha zayıf oluyor. Kaldı ki düzenli rejimdeki $K = 2$ ağlarda genlerin büyük bir bölümü aktif ya da inaktif sabitleşmiş haldeler. Bu donmuş öbek gen adalarını birbirinden ayırarak, ada içinde etkileşime giren genlerin diğer adaları etkilemesini önlüyor. Birbirine benzeyen ve donmuş bileşenleri arasında geniş bir örtüşme olan iki genetik ağı birleştirdiğimizi düşünelim. Bu sistemlerin ikisini de iki parçaya ayıralım ve birbirini tamamlayan parçaları yapıştırarak rekombinasyon geçirmiş bir sistem oluşturalım. Eğer kopan düzenleyici bağlantıların çoğu donmuş bileşendeyse, yeni oluşan bağlantılar rekombine sistemin dinamik davranışını pek değiştirmeyecektir; yalnızca yalıtılmış adalardaki rekombinasyon bağlantıları belirgin ölçüde etkili olabilecektir. Böylece bu tür rekombinasyon olayları

büyük bir kargaşa yaratmayacaktır. Oysa aynı işlemi gen başına $K = 10$ girdisi olan ve donmuş bileşeni bulunmayan oldukça benzer iki kaotik sistemde gerçekleştirirsek, bunun dinamik davranışta sarsıcı değişikliklere yol açmasını bekleyebiliriz. Dolayısıyla, henüz bilmiyorum ama rekombinasyonun daha çok $K = 2$ ağlarda ya da daha geniş ele alırsak, zorlayıcı yapıların perkolasyonu sonucunda ya da Boole fonksiyonlarının yüksek içsel homojenliği sayesinde donmuş bileşenleri oluşmuş düzenli bir rejimin oluştuğu ağlarda yararlı olacağını tahmin ediyorum.

Karmaşıklık Arttıkça Popülasyon Seçilimi: Bir Kez Daha Hata Katastrofu

Açıkladığım simülasyonlarda ve analizde yalnızca seçilimin uyarlanım sürecindeki bir popülasyonu uyum başarısı daha yüksek olan bir sonraki varyanta götürecek kadar güçlü olduğu koşullardaki uyarlanımın özellikleri ele alınıyor. $K = 2$ ve $K = 10$ Boole ağların uyumluluk sahalarının yapısı çok doruklu ve oldukça engebeli; bu açık. Uyarlanım sürecindeki bir popülasyonun popülasyon büyüklüğüne ve mutasyon hızına bağlı olarak bu gibi sahalarda nasıl ilerlediğini açıklığa kavuşturmak için yeni çalışmalar yapılması gerekiyor. Bununla birlikte, *NK* saha ailesine ilişkin deneyimler mutasyon hızı arttıkça –ya da sabit bir mutasyon hızında sistemin karmaşıklığı arttıkça– popülasyonların sonunda hata katastrofuyla karşı karşıya kalacaklarına işaret ediyor. O zaman seçilimin gücü popülasyonu lokal optimumlarda ya da bunların yakınlarında tutmaya yetmeyecektir. Bu durumda popülasyon tepe noktalarından aşağılara akarak, ağ uzayındaki neredeyse nötr çok sayıda mutant arasında şu ya da bu genişlikteki yollar boyunca dolanacaktır.

Teorinin Sonuçları ve Uyarıları

Bu ilk modellerden bile çıkarılabilecek bir takım sonuçlar var:

1. Karmaşık genom sistemleri uyarlanım süreçlerini çok sayıda lokal optimumun bulunabileceği engebeli uyumluluk sahalarında yaşıyorlar. Bu hedefe gelişigüzel herhangi bir genel gen ifadesi örüntüsünün hücre tipi olarak seçilmesi yoluyla ulaşma olasılığı çok düşük. Uyarlanım süreci böyle herhangi bir hedefin çok uzağındaki optimumlarda takılıp kalıyor. Seçilimin gelişigüzel herhangi bir gen ifadesi örüntüsüne ulaşmaya çalıştığı imgesi uygun bir ifade değil, ama vardığımız sonuç için bu söylenemez. Bu sonuç bize avantajlı durum ne olursa olsun gelişigüzel yararlı gen ifadesi örüntülerine ulaşma olanaklarının lokal optimumlarda takılıp kalma sonucunda engelleneceğini söylüyor.
2. Genom sistemlerinin karmaşıklığı arttıkça, erişilebilen uyum başarıları seçilimin etkisi altında olan sistem topluluğunun ortalama nitelikleri

doğrultusunda giderek azalan sistemlere ulaşmanın tek yolu uzun atlamalı uyarlanım. Bunu karmaşıklıktaki artışa uyumluluk sahasında bağıntılılık düzeyinin yeterince düşük olmasının eşlik ettiği durumlar için de söyleyebiliriz.

3. Bu kısıtlamaları geciktirmenin yegâne yolu sahanın yeterince bağıntılı olması. Göründüğü kadarıyla, gen başına düşen girdi sayısı düşük olan ve kanalize edici fonksiyonları bulunan genom sistemleri bu koşullara uyuyor. Her iki durumda da çekiciler küçük olduğu için homeostazi var ve sistemler bu sayede bağıntılı sahalarda da uyarlanımda başarılı olabiliyorlar. Gerçi "gen" başına düşen girdi sayısı az olan sistemler karmaşıklık katastrofunun başlama hızını yavaşlatabiliyorlar, ama onu önleyemiyorlar. Göründüğü kadarıyla, genom sisteminin karmaşıklığı arttıkça genlerin sabit herhangi bir bölümünün arzu edilen örüntü hedefine uygunluk derecesi şansa bağlı düzeye inmeye başlıyor.
4. N değeri arttıkça, belli bir örüntü hedefine uygunluğu nedeniyle seçilen gen sayısı giderek artıyor olabilir, ama bu artış doğrusal artıştan daha az olacaktır. Eğer bu böyleyse, daha büyük genomlar genomun daha küçük bir bölümünü oluşturan önemli bazı genlerin aktivitelerini yüksek bir kesinlikle tanımlıyor olabilir.
5. Analizimizi Boole ağları seçiminde çekici olarak yalnızca *tek bir* gen ifadesi örüntüsünün hedeflendiği aşırı basit bir durumla sınırlandırdık. Eğer çekiciler hücre tiplerini temsil edebilecek uygun modellerse ve eğer bir organizmada birkaç yüz hücre tipi varsa, o zaman her bir hücre tipinin özgül gen ifadesi örüntüsünün seçiliminde bu iki duruma ait koşulların birlikte ele alınması gerekiyor. Tek bir örüntü hedefine uyacak tek bir çekicinin başarıyla seçilmesi bile çok zor olacaktır ve eğer seçilimin her biri arzu edilen ve gelişigüzel farklı bir gen ifadesi örüntüsüne uygun çok sayıda çekicisi olan tek bir genom sistemine ulaşması gerekiyorsa, böylesine sınırlı bir başarı bile sarsıcı bir bozulmayla sonuçlanabilir.
6. Düzenli rejimde olan ama kaosun eşiğinde konumlanan Boole ağları hem en karmaşık hesap işlemlerini yapma kapasitesine sahip olabilirler hem de uyarlanımsal evrim açısından optimal sahaları oluşturabilirler. Mutantların çoğu ufak bazı davranış değişikliklerine yol açarken bazıları da sarsıcı değişiklikler yarattığı için, bu gibi ağların sahaları düzdür ama keskin değişikliklere açılan yolları kapsar. Bu özellikler, bu ağların çevrenin ya da görevin değişmesi durumunda hızla çarpıcı boyutlarda davranış değişiklikleri gerçekleştirebilmelerine olanak verir.
7. Seçilim ikinci dereceden bir etkiyle uygun tarzda bağıntıları olan uyumluluk sahalarında uyarlanım yapabilen sistemler oluşmasını sağlıyor olabilir. Bu tür bir eylem grup seçilimi gerektirmez; gereken tek şey uygun tarzda bağıntılı sahalara sahip olan varlıkların uyum başarısı daha yüksek varyant bulma sıklığının daha fazla olması, böylece bunların se-

çilimde ağır basarak bağıntılı sahayı güvence altına alan kısıtlamaların sürmesini de sağlamalarıdır.

8. Eldeki bulgular bağlantısallık düzeyi düşük dinamik moleküler sistemlerin –genetik, otokatalitik, antiidyotip ağların– oluşmasına olanak veren yeterli koşulların, moleküler özgüllük ve basitlik olduğunu düşündürüyor. Bu moleküler özelliklerin, özgüllükleri nedeniyle ulaştıkları yüksek katalitik verim ve tanıyabilme becerisi sayesinde seçileceklerini bekleyebiliriz. Böylece yüksek moleküler verimliliğin, hem genel olarak düzenli dinamiklerin hem de uyarlanım yapabilen entegre sistemlerin seçilimini mümkün kılabileceği sonucuna varıyoruz. Bu ikili özellik Dyson'ın (1985) homeostazinin belirişini açıklayan bir teori olması gerektiği sorusuna verilecek yanıtın sağlam temellerinden birini oluşturabilir.
9. Hücre tiplerinin seçilimi yalnızca lokal optimum sayısının çok fazla olmasıyla kısıtlanmıyor, aynı zamanda karmaşıklık arttıkça seçilimin mutasyon etkilerinin üstesinden gelmekte giderek daha başarısız olması da bir engel oluşturuyor. Üçüncü ve 6'ncı bölümlerden mutasyon hızının yüksek olduğu ya da çevresel değişikliklere ya da birlikte evrime bağlı olarak sahaların sabitliğini yitirdiği durumlarda yüksek bir uyum başarısının sürdürülebilmesi için, varlıkların daha engebeli sahalarda da uyarlanımda başarılı olmaları gerekebileceğini hatırlıyoruz. Böyle sahalardaki tepeler düz sahalardakilerden daha alçak olabilir, ama tepelere doğru gradyanların daha dik olması mutasyon etkisinin ya da saha deformasyonunun üstesinden gelmeyi kolaylaştıracaktır. Bu durumda, karmaşıklık arttıkça daha yüksek optimumlara ulaşılmaya devam edilebilmesini sağlayan ama seçilimin mutasyonlar karşısında varlıkları böyle yüksek optimumlarda tutabilmesine imkan verecek ölçüde sert ve çok boyutlu uyum başarısı kayıplarının da yaşandığı optimal bir saha engebelilik düzeyi olabilir. Kısacası, karmaşıklık arttıkça eklemeli uyum başarılarının ya da yumuşak eğimli optimumların hata katastrofuna yol açtığı sonucuna varıyoruz: Bu koşullarda mutasyon kuvvetleri seçilim kuvvetlerine baskın geliyor. Buna karşılık, çok bağıntısız sahalar da ilk karmaşıklık katastrofuyla karşı karşıya kalıyorlar: Karmaşıklık arttıkça erişilebilen optimumlar topluluk ortalamasına doğru düşüyor. Seçilimin "gerektiği gibi" engebeli sahalara sahip olan sistemler inşa ederken, Skylla ve Kharybdis arasında kendine yeni yollar aradığını söyleyebiliriz.

DENEYSEL ARAYIŞLAR

Hipotezlerimizi test etme yolları üzerine düşünürken önümüzde iki yol beliriyor. Birincisi iki soru etrafında dönüyor: Genom düzenleyici sistemler çok değişken olabilir mi? Bu değişkenlik deneysel doğrulamaya açık mı? Eğer düzenleyici ağ yapısının ve mantığının seçilmesinde eklemeli modeller temel alı-

nıyorsa, değişkenlik düzeyinin yüksek olması kaçınılmaz olabilir. Bu durumda bilinen mutasyon hızlarında seçilimin uyarlanım sürecindeki popülasyonları mümkün olan lokal optimumlara çok yakın tutma olasılığı, göründüğü kadarıyla hayli düşük. On birinci bölümde eklemeli bir model kullanmış ve *cis*–etkili düzenleyici lokusları değiştiren tahmini kromozom mutasyon hızları temelinde, 25 bin dolaylarında düzenleyici bağlantısı olan bir genom sisteminde, tek tek genel optimumlar açısından bunların yaklaşık yüzde 10'unun "yanlış" bağlantı olacağını hesaplamıştık. Bu sonuç, genlerin düzenlenen davranışlarını etkileyen mutantların birikmesi, buna bağlı olarak Boole fonksiyonlarının ikili açık–kapalı hal idealleştirmesi açısından da geçerli olabilir. Eğer 100 bin genin her biri bazı düzenleyici girdilere ait bir Boole fonksiyonuyla düzenleniyorsa ve eğer mutasyonların bu kuralları değiştirici etkisi yaklaşık 10^{-6} ise, o zaman aynı akıl yürütmeyle tek bir genel optimumu olan uzaylar açısından bu kuralların yüzde 25'inin ya da daha fazlasının yanlış olmasını bekleyebiliriz. Eğer bu böyleyse, o zaman düzenleyici sistemin önemli ölçüde sürükleniyor ve değişkenlik gösteriyor olması gerekir.

Bu hesaplamaların altında yatan eklemeli saha idealleştirmesinin gerçekçi olmadığı açık. Genom mimarisini ve mantığını beklenen yüksek kesinlik düzeyinde kavrayabilmek için, mutasyon hızını, sahanın engebelilik düzeyini, popülasyon büyüklüğünü ve diploid modellere genişletilmeyi göz önünde tutan, duyarlılığı daha yüksek çalışmalar yapmak gerekiyor. Bununla birlikte, makul bir ilk tahmin olarak önemli boyutlarda çeşitlilikle karşılaşacağımızı söyleyebiliriz.

Kanımca bu tahmini gerçek popülasyonlarda düzenleyici mimari yapı ve davranış çeşitliliği araştırmalarıyla doğrudan test etmek mümkün. Bu tür test uygulamalarında yararlı olabilecek bir yaklaşımda da, bir türün soy içi üremiş türdeşlerine ya da kardeş türlere ait farklı örneklerde dokuya özgü protein ya da gen ifadesi örüntülerinin analizi temel alınabilir.

Kardeş tür analizlerinde çok yüksek düzeyde bir düzenleyici değişkenlik gözlemleniyor. Dickinson (1980a, 1980b, 1980c, 1988) kardeş türlerden zengin olan resimli kanatlı Hawaii sirke sineği (*Drosophila digressa*) ile yapılan çalışmalarda 23 türe ait 13 dokudaki sekiz enzimin dokuya özgü enzim ifadesi örüntülerinin analiz sonuçlarını özetliyor. Genellikle bu gözlemlerde seçilen her enzim 23 türün her birinde temel dokuları kapsayan, bir öbekte ifade ediliyor, ama diğer dokularda da açık ya da kapalı ve var ya da yok durumları arasında gidip gelerek pırıldadıkları görülüyor. Bu pırıldamaların en ilginç yönü, kardeş türlerin filogenetik soy ağacına ilişkin en güçlü tahminlere yeterince uymadığı gibi, 23 türdeki farklı enzimlerin pırıldama örüntülerinin ortak soy ağacına da sıkıca oturmaması. Dickinson (1988) bu örüntüleri analiz ederken, her bir genin kritik önem taşıyabileceği temel doku öbeğinde ifade edilmesinin seçilim tarafından güvence altına aldığını, ama çok sayıda genin kombinatoryal düzenlenmesini sürdüren genetik düzenleyici sistemlerin karmaşık yapısı nedeniyle, aynı genin organizmadaki diğer çeşitli hücre tiplerinde şu ya da bu

ölçüde rastgele ifade edildiğini varsaymak durumunda kaldığını bildiriyor. Cavener de (1987) buna benzer bir sonuca varıyor.

Enzim ifadesi örüntülerinin doğal bir şekilde belli bir filogenetik soya uymaması, aynı *Drosophila* türlerini kapsayan bir grupta küçük kıl kümelerinin ve diğer örüntü öğelerinin tuhaf bir şekilde yok olup yeniden ortaya çıkışlarını (Garcia– Bellido 1983) akla getiriyor. Bu olguların hepsinde, farklı kardeş türlerin lokal mikro ortamda maksimum uyum başarısına ulaşmış fenotipleri yansıtan enzim örüntülerine ya da kıl ve örüntü öğelerine sahip olduğu ileri sürülebilir. Tersine, bir temel doku kümesinde enzim ifadesinin sabit olması ve geri kalan dokularda tuhaf belirsizliklerle karşılaşılması, seçilimin gen ifadesini en iyi durumda temel bir doku öbeğinde kontrol altında tutabildiğini, buna karşılık kesinlikten yoksun davranışlar gösteren geriye kalan dokular üzerinde kontrol kuramadığını düşündürüyor. Kardeş tür çalışmalarında seçilime ilişkin yorumlar zor olmaya hep devam edecek. Sonuç olarak, soy içi üreyen türdeş grupları doğrudan test etme ve düzenleyici öğelerin mutasyon hızını değerlendirme yoluyla, seçilimin sibernetik sistemleri hangi durumlarda ve ne zaman sürdürebildiğini ve bunu ne ölçüde yüksek bir kesinlik düzeyinde yapabildiğini belirlemek mümkün olabilir.

İkinci düşünce silsilesinde şu soru yanıtlanmaya çalışılıyor: eğer hepsi hedeflenen herhangi bir gen ifadesi örüntüsü açısından optimal düzeyin altında olan çok sayıda lokal optimum varsa, özgül herhangi bir gen ifadesi örüntüsünün seçilimine yönelik eylemin hedeflenen örüntünün çok altında bir lokal optimumda takılıp kalacağı önermesini nasıl test edebiliriz? Bu soruya verilecek deneysel yanıtların zorluğu, bir organizmanın genom sistemine yuvalanmış bir kümedeki gen ifadesi kombinasyonların seçilimine olanak verecek işlemleri tasarlamakta yatıyor. Bu türden seçilim şemalarını oluşturmak son derece zor. Örneğin, belli bir hücrede bulunmayan ama son ürünü hücre tarafından besin olarak kullanılabilecek bir bağlantılı metabolik yolun enzimlerini kodlayan bir dizi yapısal gen söz konusu konak hücrenin genomunda rastgele noktalara yerleştirilip, bu süreçte gerekli olan çeşitli enzimlerin substratları ortama verilerek ortak sentez için seçilim imkanları araştırılabilir. Bu gibi çalışmalarda yolun sonundaki enziminin ifadesiyle işe başlayan ve önceki enzimlerin ifadesiyle devam eden bir ardışık seçilimle başarılı sonuç alınabilir, ama böyle bir seçilim yaklaşımı bağlantılı genom sisteminde ortak gen ifadesinin genellikle son derece güç olduğunu da ortaya koyabilir. Her iki yanıt da ilginç olacaktır.

ÖZET

Bu bölüme seçilimin hücre tiplerini değiştirme ya da gen ifadesi örüntülerinin eşgüdümünü sağlama kapasitesi olup olmadığını araştırarak başladık. Kulağa tanıdık gelen iki kısıtlamayla karşılaştık. Birincisi, uyumluluk sahasının yapısı seçilim için bir kısıtlama oluşturuyor. İkincisi, mutasyonlar karşısında seçilim

popülasyonları optimumlarda tutmakta zorlanıyor. İlk kısıtlama nedeniyle uyarlanım lokal optimumlarda takılıp kalıyor. Arzu edilen gelişigüzel gen ifadesi örüntülerine ulaşmaya çalışan güçlü bir seçilim bile, genom düzenleyici sistemin bağlantı şemasını ve mantığını uyum başarısı daha yüksek mutantlar aracılığıyla değiştirme yoluyla bu örüntülere ulaşamıyor. Uyarlanım arzu edilen mükemmel uygunluk düzeyinin çok altındaki lokal optimumlara tırmanıyor. Oysa, gen başına az sayıda girdi düşen düzenli rejimdeki genetik ağlarda saha engebeliliğin özellikleri, her bir genin diğer birçok gen tarafından düzenlendiği kaotik rejimdeki saha engebeliliğinden farklı. İlk durumda sahada bağıntı düzeyi yüksek ve *N* değeri arttıkça erişilebilir optimumların uyum başarısındaki azalma yavaş yavaş ilerliyor. Bu durum ikinci ve üçüncü bölümlerdeki sonuçlara benziyor; orada da *NK* engebeli saha ailesinde *K* değerinin düşük olduğu durumlarda, organizmadaki nitelik sayısındaki (*N*) artışa bağlı olarak erişilebilir optimumların uyum başarısının azalmadığını görmüştük. Her iki durumda da, düşük bağlantısallık (düşük *K*) uyumluluk sahaları yüksek düzeyde bağıntılı olan sistemlere denk düşüyor. Bunların ikisi de, uyarlanım sürecini *N* değeri arttıkça alçalmayan yüksek ve erişilebilir optimumları olan uygun uyumluluk sahalarında geçirdikleri için, yeterli uyarlanım yapabilen yüksek düzeyde karmaşık sistem örnekleri.

İkinci kısıtlamaya mutasyon/seçilim hatası katastrofu yol açıyor. $K = 2$ düzenleyici ağlarda bu problemi ele alan sayısal çalışma yapmadık, ama üçüncü bölümde bildirdiğimiz deneyimlerimize dayanarak, sürekli mutasyonlar karşısında seçilimin uyarlanım sürecindeki düzenleyici ağları erişilebilir yeterli lokal optimumlarda tutma kapasitesinin kısıtlanacağını tahmin ediyoruz. Gen sayısı, buna bağlı olarak da ağın karmaşıklık düzeyi arttıkça bu gibi optimumların uyum başarısı giderek azalıyor. Dahası, *N* değeri arttıkça tek tek mutasyonlara bağlı uyum başarısı kayıpları da azalıyor. Bunun sonucunda da, mutasyonu optimal hale geri getirmeye çalışan seçilim kuvveti de zayıflıyor. Üçüncü bölümde tartışılan mutasyon/seçilim hatası katastrofu sonuçlarına paralel olarak, *N* değeri arttıkça sonunda mutasyon kuvveti seçilim kuvvetine baskın geliyor ve popülasyon erişilebilir lokal optimumlarda aşağılara düşerek, altta yatan genetik sistemler uzayının ortalamasına yaklaşıyor. Popülasyon uyarlanımsal sibernetik sahanın eteklerindeki tepeciklerde dolanıyor. Yüksek bir ökaryotta makul düzeylerdeki mutasyon hızı ve genetik düzenleyici bağlantı sayısı göz önüne alındığında, seçilimin popülasyonları genetik ağlar uzayındaki optimumların yakınlarında sıkıca kümelendirmesinin mümkün olmayabileceğini pekâlâ tahmin edebiliriz.

Altıncı bölümde tartışıldığı gibi, sabit sahalara ilişkin sonuçların çevresel değişiklikler ya da birlikte evrim sonucunda sürekli deformasyona uğrayan sahalara genişletilmesi gerekiyor. O bölümde, belli bir noktaya kadar saha ne kadar engebeliyse sistemin o kadar başarılı olabileceğini görmüştük. Anlaşıldığı kadarıyla, ağın mimari yapısının ve uyarlanım ve birlikte uyarlanım kapasitesi mantığının optimizasyonu, incelikle ele alınması gereken bir problem.

Eğer bu gerçekten böyleyse ve seçilimin popülasyonları yaban tipte genom düzenleyici sistemin yakınlarındaki dar bir bölgede kümelendirmeyi başaramayacağı deneylerle gösterilebilecekse, o zaman bu mevcut genom sistemlerinin gerçekleşmesi mümkün olan genom sistemleri uzayında belki de lokal optimumların hayli *altında* dağıldıkları anlamına gelecektir. Bu durumda mevcut genom düzenleyici sistemlerin kesinlikten yoksun olduğu, sürüklendiği ve optimal düzeyin altında kaldığı sonucuna varmamız gerekecektir. Bu gerçekten böyleyse, o zaman bu gibi sistemlerin evrim sürecinin yaşandığı genom sistemleri uzayının oldukça *tipik* üyeleri olarak kaldıkları sonucuna varabiliriz. Kaldı ki, eğer hem görevlerinin karmaşıklığı açısından hem de uyarlanım kapasitesi açısından optimal olan ağlar kaosun eşiğindeki düzenli rejimde var oluyorlarsa, o zaman seçilimin ağları bu asılı kalmış toplulukta tuttuğu sonucuna varmamız gerekiyor. Bu topluluğun genel özellikleri, karşımızda gerçekleşmesi mümkün olan neredeyse evrensel özellikler olarak beliriyor. Böylece bir kez daha bu kitabın sürekli tekrarlanan genel temasına geri dönüyoruz: Naif kanılarımızın aksine karmaşık sistemler kendiliğinden örgütlenen davranış sergiliyorlar. Seçilimin araştırdığımız topluluğu ayarladığını ama onun bütüne özgü ortak niteliklerinden kaçınamadığını kabul ettiğimiz taktirde, bu neredeyse evrensel özelliklerin geçmişten geleceğe bütün canlı şubelerinde parıldamaya devam edeceği sonucuna varabiliriz.

ON DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

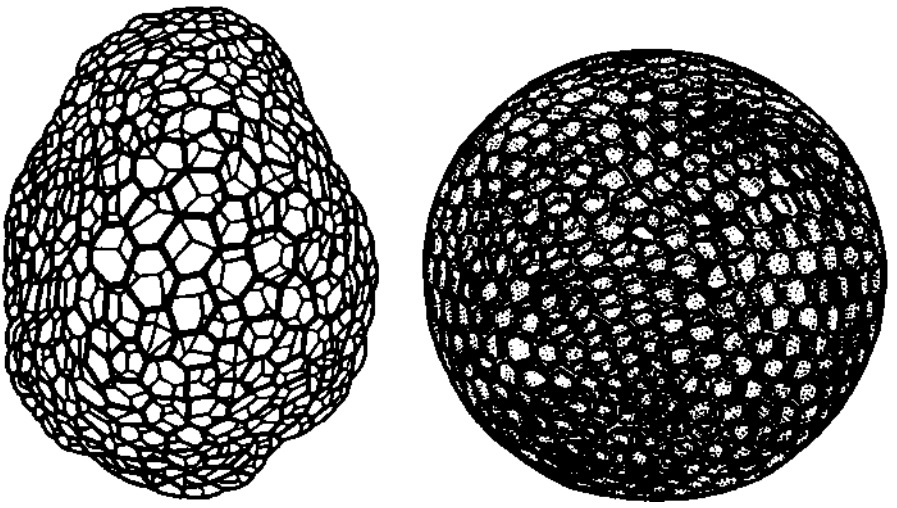
Morfoloji, Eşlemeler ve Entegre Dokuların Uzaysal Düzenlenişi

Hücre farklılaşması ve morfogenez gelişim biyolojisinde karşılaşılan iki temel problemdir. Önceki bölümlerde hücre farklılaşmasının, geniş bir yelpazedeki genom düzenleyici sistemlerin doğasında var olan kendiliğinden düzen temelinde sergileyebileceği düzenli davranışların bazılarını inceledik. Üzerinde durduğumuz temayı düşünsel açıdan açıklarken, onu ontogenez sürecinde dallanan gelişim yolları ve hücre tiplerinin homeostatik kararlılığı gibi temel bazı özelliklerin kökeninde ve sürdürülmesinde bu tür bir kendiliğinden düzenin oynayabileceği rolü araştırmak şeklinde tanımlamıştık. Kitap boyunca tekrar tekrar bu tür bir "kendiliğinden düzenle" seçilimin etkileri arasındaki ilişkiyi anlama temel sorunuyla yüz yüze geldik. Bu bölümde ise dikkatimizi aynı ölçüde engin bir başka konuya vereceğiz: Çokhücreli organizmalarda düzenli dokuların ve organların doğuşunu nasıl açıklayabiliriz? Bu gerçekten de engin bir problem, çünkü alışkın olduğumuz konular olan ontogenez sürecinde sadakatle birbirini izleyen gelişim mekanizmalarını ve bu mekanizmaların evrim sürecinde kolayca nasıl "bulunduğunu" anlamanın ötesine geçiyor. Kaldı ki karşımıza çıkan bu problem aynı zamanda böyle bir mekanizma belirgin özelliklere sahip bir *doğal biçimler ailesi* oluşturmuş olabilir mi ve eğer bu böyleyse seçilim bu doğal biçimleri değiştirebiliyor mu ve bunu ne ölçüde başarıyor sorularını da kapsıyor. Bu da demektir ki bir kez daha kendimize (1) organizmaların morfolojileri bilinen gelişim mekanizmaları aracılığıyla kolayca inşa edilen, belli ölçüde "kendiliğinden örgütlenmiş" ya da doğal biçimleri mi temsil ediyor ve (2) bu gibi biçimlerle seçilim arasındaki etkileşim konusunda neler söyleyebiliriz sorularını sormamız gerekiyor.

Bu eski bir problem, ama hiçbir zaman iyi formüle edilmedi. Somutlayalım. Hücreler iki sıra lipitten oluşan (bilipid) bir zarla çevrili. Bu tür membranlar sıvı bir ortamda kolayca oluşabiliyorlar ve yüzey gerilimine bağlı nedenlerle kolayca küresel bir yüzeyle çevrelenen kapalı bir sıvı iç ortam oluşmasını sağlayabiliyorlar. Lipitlerin suda kendiliğinden örgütlenen bu basit niteliği kritik önem taşıyor ve hücrelerin birçok özelliğinin temelinde yatıyor. Bu tür-

den sınırlayıcı zarların oluşumu ve küresel biçimleri genomun mu yoksa doğal seçilimin mi "başarısıdır"? Bu soruyu sorar sormaz organizmaların aldığı biçimlerin birçok yönünün bu organizmaların kendilerini inşa ederken kullandıkları malzemelerin doğal niteliklerini yansıtması gerektiğini fark edersiniz. Gördüklerimizin ne kadarı bu tür nitelikleri yansıtıyor ve seçilim işe hangi noktada karışıyor? D'Arcy Thompson (1942) *On growth and Form* (Büyüme ve Biçim) adında, hakkıyla ünlü bir kitap yazdı ve organizmaların aldıkları biçimlerin yalnızca fizik kuralları temelinde oluşan biçimlere çok benzediğini gösteren sayısız örnek verdi. Örneğin, sabun köpükleri yüzey gerilimi ve her bir köpüğün minimal enerji yüzeyi oluşturma gereksinimi sonucunda birbirlerine sıkıca yaklaşıyorlardı ve çok özgül açıları olan köşeler oluşturuyorlardı. Şekil 14.1'de yüzeyi neredeyse aynen sabun köpüklerindeki açılara benzeyen açılarla bir araya gelmiş protoplazmik baloncuklarla kaplı bir *Radiolaria* türünün iki farklı görüntüsü var. *Radiolaria* protoplazmik baloncuklar arasındaki birleşme yerlerine kalsiyum kristalleri depolayarak diken tarzında desteklerle düzenli bir "kafes" oluşturuyordu.

Tabii Thompson bu morfolojinin "yalnızca" fiziksel temelde açıklanabileceğini ileri sürüyor. Bunu biri doğru diğeri yetersiz olan iki ayrı noktaya dayandırıyor. Haklı olarak dikkatimizi çektiği ilk nokta, genomun bir organizma oluştururken temel almak zorunda olduğu farklı birçok gelişim mekanizmasının, ham genomun zamanda ve uzayda özgül RNA ve protein molekülleri sentezinin



Şekil 14.1 Yüzeyi sabun köpüklerindeki açılara benzeyen minimal enerji yüzeyi oluşturan açılarla bir araya gelmiş protoplazmik baloncuklarla kaplı Radiolaria. Birleşme yerlerine depolanan kalsiyum kristalleri dikenlerle düzenli bir kafes oluşturuyor. (Thompson'dan alınmıştır; 1966)

eşgüdümünü sağlamak şeklinde kabaca özetleyebileceğimiz kapasitesini çok aşan fiziksel ve kimyasal kurallarca belirlenmesi. Bu nedenle, Gördüğümüz biçimlerin, bu gibi mekanizmaların biçimi oluştururken izlediği doğal yolları yansıtması kaçınılmaz. Ama Thompson seçilim kavramını kullanmaktan aşırı ölçüde kaçınıyor. Oysa seçilim gerçekten var. Dolayısıyla karşımızdaki temel problem, seçilim ile farklı gelişim mekanizması sınıfları tarafından oluşturulan doğal biçimler arasındaki ilişkiye nasıl yaklaşmamız gerektiği sorunu. Tasarım kurallarını şu ya da bu ölçüde anlıyoruz, ama biyolojide bu son derece temel problemi anlamaya çalışan tutarlı hiçbir araştırma programımız yok. Sanki gördüklerimizin hepsi tek başına seçilimi, kazaları ve geçmişteki tasarımların kalıntılarını yansıtıyor.

Dolayısıyla bu bölümde örüntü oluşumunun bazı boyutlarını tartışmayı hedefliyorum. Adeta bu boyutların her birinin temelinde evrim sürecinde kolayca ortaya çıkması beklenen bir mekanizma ya da mekanizmalar sınıfı yatıyor. Bunların her biri ontogenezde ya birbiriyle ilişkili bir biçimler ailesi ya da düzenli niteliklere sahip bir küme oluşturuyor. Bu türden çeşitli gelişim mekanizmalarını inceleyerek, doğal biçimlerle seçilim arasındaki ilişki gibi bir soruyu nasıl formüle etmemiz gerektiğini anlamaya başlayabileceğimizi umuyorum.

Örüntü oluşumu problemi en az iki ayrı konu olarak ele alınabilir. Birinci soru şu: zigot nasıl oluyor da *uzaysal bir sıralı düzen içinde* farklı hücre tiplerini oluşturuyor? İkinci soruyu da şöyle formüle edebiliriz: bir hücre tipi ya da birkaç hücre tipi nasıl oluyor da ortaya bir *morfolojik biçim* çıkarıyor? Bu bölümün ilk kısmında zigotun bir doku, organ ya da organizmada farklı hücre tiplerinin uzaysal bir sırayla yerleşimini gerçekleştirebilmesini sağlayan yollarının altında yatan düzen kaynaklarını belirlemekle işe başlayacağım. İlk kısımda özellikle de yanıt veren dokunun yeni doğrultularda farklılaşmasına indükleyen hücreler arası etkileşimlere ilişkin kanıtları tartışacağım. Önceki bölümlerde dile getirilen ve hücreleri yalnızca az sayıda farklılaşma yolu arasında "asılı kalmış" şekilde görüntüleyen fikirlerin çoğu burada da geçerli. Göründüğü kadarıyla, indükleme birbiriyle etkileşen birkaç dokuda uzayda heterojenleşen hücre tipleri oluşturmanın başlıca yollarından biri. Bu gibi lokal etkileşimlerin ötesinde, örüntü duplikasyonunda ve yaralanma ya da greftleme deneylerinde bunu izleyen doku ve organ yenilenmesi (rejenerasyon) fenomenlerinde de dokularda uzun süreli düzen sağlayan süreçlere ilişkin kanıtlara rastlıyoruz. Bütün bu kanıtlar temelinde, bu bölümün ikinci kısmında "konum bilgisi" kavramını ve bununla ilişkili olan rejenerasyonun, greftleme ya da yaralanmaların konum bilgisinde yol açtığı "süreksizlikleri giderme" işlemleri üzerinden örgütlendiği fikrini ileri süreceğiz. Üçüncü kısımda konum bilgisi paradigmasının sınırlılıkları bizi Turing'in ünlü örüntü oluşumu modeline götürecek. Bu modeller sınıfında bir dokudaki biyokimyasalların özgül uzaysal örüntülerle çok güzel görünen dalga desenleri oluşturduğunu gözlemliyoruz. Dördüncü kısımdan sekizinci kısmın sonuna kadar yürütülecek ayrıntılı tartış-

malarla, *Drosophila melanogaster* de dahil olmak üzere birçok organizmanın gelişim sürecinde şaşırtıcı ölçüde benzer örüntülerin karşımıza çıktığını ve bu morfolojilerin oluşumunda da benzeri mekanik ve kimyasal modellerin rolü olduğunu göreceğiz. Bu kısımda evrimin elinin altında yatan çok sayıda gelişim mekanizmasına işaret eden ipuçlarıyla karşılaşacağız. Aynı zamanda, her bir mekanizmanın bazı durumlarda kolayca, diğer bazı durumlarda ise güçlükle bir biçimler ailesi oluşturduğunu göreceğiz. Seçilimin ilk durumda hayli kısıtlanabileceği ortaya çıkacak. Bu bölümün son kısmını oluşturan dokuzuncu kısımda da bütün bu temalar bir arada ele alınacak.

Bir an için konuya Kantçı yaklaşalım. Bir hücre grubunun uzaysal bir düzende sıralanmış bir dizi farklı hücre tipi şeklinde örgütlenmeyi başarabilmeleri için, hücrelerin ne gibi özelliklere sahip olmaları gerekir? Birincisi, hücrelerde birbirlerinden farklı olma kapasitesi bulunması gerekir. İkincisi, uzaysal bir düzende bir dizi farklı hücre tipinin oluşması için, hücre tiplerinin ne olduğundan bağımsız olarak uzayda düzenlenebilme koşullarının hazır olması gerekir. Üçüncüsü, hücre tiplerinin uzaysal bir örüntü oluşturması mevcut hücrelerin bir araya toplanması yoluyla gerçekleşmiyor da, süreç tek bir hücreden başlayarak ilerliyorsa, o zaman o hücrenin bir mitoz bölünme gerçekleştirmesi gerekir. Hemen karşımıza iki ana mitoz seçeneği çıkıyor: Ya her bir hücre bölünme sırasında oluşacak iki yavru hücrenin hangi tip hücre olacağını ve nasıl konumlanacağını, parçası olduğu hücre klonunun geçmiş öyküsü temelinde, otonom bir şekilde kendisi "hesaplar" ya da her bir hücre yakın çevresindeki komşu hücrelere danışarak, gelecekteki farklılaşmasını ve mitotik davranışını onlardan aldığı bilgilere göre belirler. İlk seçenek hücrenin mitoz bölünmeleri saymasına ve gerekli koşullar karşılandığında iki yavru hücreye farklı talimatlar verebilmesine olanak veren mekanizmaları incelememizi gerektiriyor. İkinci seçenekse hücrelerin komşularıyla nasıl konuşabileceklerini, onlardan neler öğrenebileceklerini ve öğrendikleriyle neler yapabileceklerini incelememizi gerektiriyor. Organizmaların her iki stratejiyi de kullanabildikleri ve kullandıkları gayet açık.

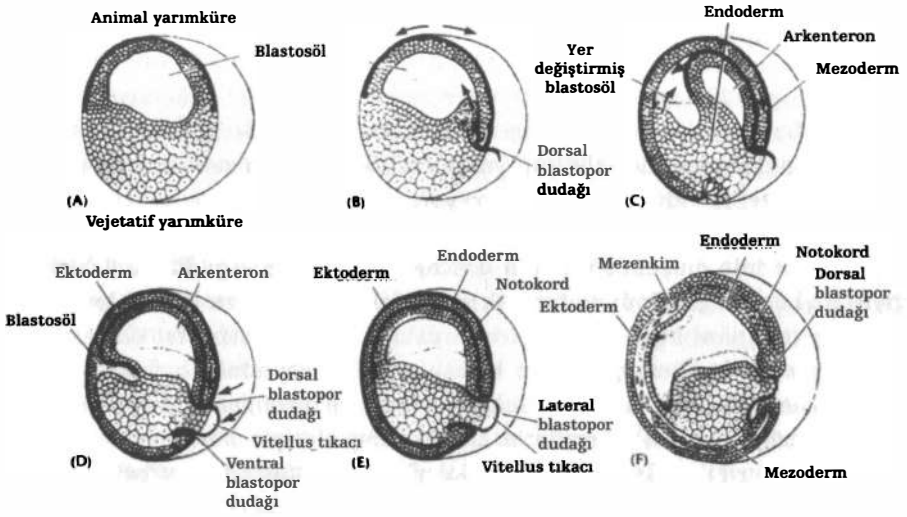
Bu bölümde esas olarak ikinci strateji üzerinde duracağım. Bununla birlikte *Caenorhabditis elegans* gibi organizmalarda "klonal hesaplamanın" doku, organ ve organizma oluşumunda işe yarayan güçlü ve yaygın bir yöntem olduğu bildiriliyor (Chalfie, Horovitz ve Sulston 1981; Kimble ve White 1981). Bununla birlikte, düzenli hücre tiplerinin oluşmasında her bir hücrenin komşularını göz ardı ederek ve davranışlarında klonun şimdiki halini ve belki de kaydedilmiş geçmiş öyküsünü temel alarak yaptığı klonal hesap işlemleri, aslında hücrelerin komşularıyla da konuşabildiği durumlarda karşımıza çıkan geniş kapsamlı problemlerin mantıksal bir alt problemini oluşturuyor. İkinci stratejide hücrelerin komşularına danışırken klonal öykülerini de beraberlerinde taşıdıklarını düşünebiliriz.

HÜCRELER ARASI TEMEL İLETİŞİM YÖNTEMİ OLARAK İNDÜKSİYON

Bu kısımda indüksiyon fenomeniyle ve kanalize edici Boole ağlarıyla modellenmiş hücrelerin doğal nitelikleri arasındaki paralellikleri ortaya koyacağım. Veriler indüksiyonun derinlerinde yatan özelliklerin bu düzenleyici ağ sınıfının genel bir niteliği olduğunu düşündürüyor.

Eğer hücreler birbirleriyle konuşuyorlarsa ve değiş tokuş sayesinde uygun hücre tiplerinin oluşum sürecinin uzayda ve zamanda eşgüdümünü birbirleriyle ilişkilerini göz önünde tutarak sağlıyorlarsa, o zaman bu etkileşimin en temel gereksinimi hücrelerden birinin davranışını değiştirmesi olacaktır. En basit örnekte iki hücre çok yakın komşu olmaları sayesinde birbirlerini etkileyebilirler; daha karmaşık durumlarda bir hücre bir diğerini, hormonlar gibi uzun menzilli kimyasal sinyallerle, elektrik sinyalleriyle, hatta belki de mekanik kuvvet sinyalleriyle uzaktan da etkileyebilir. En basit durumdan işe başlayalım ve zarlar arası temas ya da kısa menzilli kimyasal sinyaller aracılığıyla hücreler arası doğrudan etkileşimi ele alalım. Bunlar hücre davranışında ve farklılaşmasında değişikliklere aracılık eden yakından tanıdığımız *indükleyici* etkileşimler.

Spemann ve Mangold'un blastula evresindeki semender embriyosunun dorsal dudak çalışmalarında (Spemann ve Mangold 1924; Spemann 1938) dorsal dudak transplantasyonuyla yeni bir primer embriyo ekseni oluşmasının örgütlenebileceğini göstermelerinden bu yana, gelişim biyologları büyük bir dikkatle bu gibi indükleyici süreçleri inceliyorlar. Şekil 14.2'de semender blastulası ve erken evre semender embriyosunda gastrulasyon ve nörülasyon aşamaları görülüyor. Semender yumurtasında orta büyüklükteki vitellüs (yolk; yumurtanın besin maddesi) bir tarafta yoğunlaşıyor (mezolesital tipte yumurta). Bölünmeler tam ama eşit dağılmıyor. Bu dengesizlik blastulada animal duvarın daha ince, vejetatif duvarın daha kalın olmasına yol açıyor. Animal kutup bölgesi koyu renkte, vejetal kutup ise daha açık renkte; bu iki kutup arasındaki sınırda da, ekvatorun bir tarafında öteki tarafından daha geniş olan gri hilal bölgesi var. Bu üç bölge kabaca daha sonra oluşacak üç ana germ tabakasına denk düşüyor: animal bölge dış germ tabakasını ya da ektodermi oluşturuyor; vejetatif bölge iç germ tabakasını ya da endodermi oluşturuyor; orta bölge ise orta germ tabakasını ya da mezodermi oluşturuyor. Gelecekte ektoderm iki ana bölgeye ayrılacak: merkezi sinir sistemini oluşturması beklenen bölge ve epidermisi oluşturması beklenen bölge. Mezodermin formatif taslak bölgesinde, gri hilalin orta bölgesinin geniş bir bölümünü işgal eden notokord materyali bulunuyor; notokordun iki yanında da miyotom materyali yer alıyor. Bu marjinal bölgenin yan ve orta kısımları vücut boşluğunu, böbrekleri, vb kaplayan mezodermal örtülere denk düşüyor. Endoderm ise ilkel sindirim kanalını, sindirim kanalı örtüsünü ve sindirim sistemi bezlerini oluşturuyor.



Şekil **14.2** *Semenderde gastrulasyon süreci. (Gilbert'den alınmıştır; 1988)*

Blastulanın bu bölgelerinin üç germ tabakasına ayrılması gastrulasyon aşamasında gerçekleşiyor. Şekil 14.2'de gösterildiği gibi, blastulanın içindeki boşluğu kaplayan hücre tabakası içe doğru katlanarak (invajinasyon) gastrulayı oluşturuyor; içe doğru göç eden ve gelecekte embriyonun primer mezodermini oluşturacak olan bu hücre tabakası (mezodermal örtü), kendi üzerinde yer alan ve nöroektodermi oluşturacak olan katmanın hemen altında ileriye doğru yayılıyor. Sonunda, bu mezodermal örtü embriyonun ventral bölgesindeki vejetal yarımküreye doğru kıvrılarak oraya da yayılıyor. Gastrulasyonun ardından, daha sonra ön beyni, orta beyni, arka beyni ve omuriliği oluşturacak olan nöral tüp ortaya çıkıyor. Eğer içe doğru göç eden mezodermal örtünün üzerinde yer alan ilk ektoderm hücreleri bu iki hücre tabakası arasındaki temas gelişmeden önce kesilip embriyodan ayrılırsa, bu hücre grubu kültürde tek başına primitif ektoderm olarak varlığını korumaya devam ediyor. Bu deney ve diğer bazı deneyler mezodermal örtünün üzerinde yer alan tabakadaki içe doğru katlanmamış hücreleri etkilediğini ve bu hücrelerin ektodermal öncül hücrelerden nöroektodermal hücrelere dönüşmelerini tetiklediğini gösteriyor. Bu tetikleme primer indüksiyon olarak adlandırılıyor (Spemann 1938; Saxen ve Toivonen 1962; Jacobson 1966).

İşgalci mezodermal örtünün farklı bölgelerinin indükleyici kapasiteleri farklılık gösteriyor. Başı çeken ilk bölüm üstte yatan ektodermi indükleyerek ön beyni oluşturacak nöroektodermi tetikliyor. Blastopora yakın olan daha gerideki bölgelerin üstte yatan ektodermi indüklemesiyle primer sinir sisteminin arka (posterior) bölümlerini oluşturacak nöroektoderm ortaya çıkıyor. Blasto-

por ucundan içe doğru katlanan en arkadaki doku bölümleri üstte yatan ektodermi, mezodermal dokuları oluşturma yönünde tetikliyor.

Omurgalıların gelişimindeki bu primer indüksiyon yalnızca konunun en iyi bilineni. Bir başka örnek de omurgalı gözünün oluşum sürecinde komşu iki hücre tabakası arasında gerçekleşen üç önemli indüklemeyi kapsayan olaylar zinciri. Kısaca, optik sap ön beynin arka bölümündeki bir ters yüz olmayla ortaya çıkıyor. Optik sap üzerini örten ektodermle teması sayesinde onu indükleyerek merceği oluşturmasını sağlıyor; bu sırada kendisi de indüklenerek optik çanağı oluşturuyor. İçe doğru katlanmayla oluşan optik çanağın iki tabakalı bir yapısı var ve bu yapının iç tabakası retinaya, dış tabakası ise gözün pigmentli epiteline ve irise dönüşüyor. Öte yandan mercek de ektodermi indükleyerek kendisi üzerindeki bölümünün korneaya dönüşmesini sağlıyor.

Omurgalılarda salgı bezi dokularının çoğunun oluşumunda indükleyici etkileşimlerin endoderm kökenli hücre üzerindeki etkisi rol oynuyor; bu indükleme sonucunda çevredeki mezenkim hücrelerinden söz konusu salgı bezinin tüpleri ve salgı üreten hücreleri oluşuyor (Alberts, Bray vd. 1983; Gilbert, 1988). Çoğu zaman indükleyici kapasite mezenkim hücrelerinin belli bir yerde bir araya gelmeleriyle gerçekleşen özgül bir durum ve bunun birbirlerinden dar delikli fitrelerle ayrılan dokularda bir ya da birkaç küçük molekülün indükleyici kapasitesine bağlı olduğu düşünülüyor. Bununla birlikte bazen özgüllük de rol oynayabiliyor. Normalde meme bezlerini oluşturacak tüplerin gelişme sürecinde meme bezi mezenkiminin yerine tükürük bezi mezenkimi greftlenirse tüplerin dallanan morfolojisi tükürük bezine benzemeye başlıyor, ama uygun hormonal uyarı olduğunda bezler yine de süt proteini salgılıyor.

Normal embriyogenezde primer ve sekonder indüksiyon analizi iki önemli kavramın geliştirilmesine olanak verdi: indükleme yapan dokunun *indükleyici kapasitesi* ve yanıt verecek dokunun indüklenebilme *yetkinliği* (Waddington 1940, 1957, 1966). Her iki kapasitenin de embriyoda ayırt edici nitelikte bir uzaysal yayılım gösterdiğini, zaman içinde belirgin artış ve azalmalarla seyredebildiğini ve eylemde ya da yanıtta belli bir yelpazeye yayılmış özgüllükleri olduğunu vurgulamak gerekiyor.

Uzaysal yayılım meselesi ilginç. Klasik embriyologların üzerinde birleştikleri genel tabloya göre, önce primer indüksiyonda ardından da sekonder indüksiyonda indükleyici işlev gören ya da ya da yanıt verme yetkinliği bulunan bölgeler giderek küçülüyor. Bir başka ifadeyle, ektodermi oluşturacak bölgeler primer indüksiyona açık yetkin primer hücre bölgelerinin hepsini kapsıyor ve Mangold'un sekonder embriyon ekseninin oluşumunda gösterdiği gibi, bu bölgeler daha sonra oluşacak endoderme bile yayılıyor. Ancak bir kere oluştuktan sonra nöroektoderm nöral tüpün üzerinde oluşmakta olan ektodermin altında bazı kısıtlı hücre bölgelerinin oluşmasını sağlıyor. Bu durumda nöral tüpün yalnızca sınırlı bölgeleri optik sapı ya da otik sapı oluşturuyor. Üstteki ektodermin sekonder indüksiyonunda, bu kez indüksiyon daha önce ektodermi

oluşturmak üzere indüklenmiş hücreler üzerinde etki yapıyor. Böbrek tübüllerinin indüksiyonunda yanıt veren doku önceden mezenkim olması belirlenmiş bir doku, vb. Aynı şekilde, indükleme ya da yanıt verme kapasitesi zaman içinde azalıp çoğalabiliyor. Buna bağlı olarak ektodermin primer mezoderme yanıt vererek ön beynin oluşmasını sağlama kapasitesinin, arka beyni ya da omuriliği oluşturma kapasitesinden önce zayıflamış olduğunu görüyoruz. Henüz ektodermi oluşturmaları belirlenmemiş hücrelerin optik sapa yanıt verip merceği oluşturmaları mümkün değil. Son olarak da, belli bir indükleyici dokunun eyleminin özgüllüğü de, yanıt veren dokunun verdiği yanıtın özgüllüğü de tam değil. İşgalci mezodermin aynı bölgesi *üstte yatan dokuda belli bir yelpazedeki farklı yanıtları indükleyebiliyor*. Bu son nokta tipik bir özellik ve çok önemli. Belli bir indükleyici uyarana verilebilecek yanıt tiplerinin *sınırlı olduğu* anlamına geliyor. Örneğin, Saxen ve Toivonen'ın (1962) klasik çalışmasında semender ektoderminin kobay karaciğerinin indüksiyonuna verdiği yanıt incelendi. Ön beyin, burun, göz ve denge organı gibi arkensefalon kökenli dokularda ve omurilik, yüzgeç, miyotom ve notokord dokularında yanıt saptandı. Yanıt veren dokunun küçük bir bölgesi birkaç yönde indüklenebiliyordu, ama bütün yönler erişime açık değildi. Hiçbir endodermal yapı oluşmuyordu.

Normal ve heterojen indükleyicilerin analizinde primer ve sekonder indüksiyonun bir başka temel özelliği ortaya çıktı: Farklı birçok indükleyici indüklenen dokuda aynı yanıtı tetikliyordu. Saxen ve Toivonen (1962) retina, bakteri, karaciğer, kemik iliği, böbrek ve deri gibi farklı indükleyicileri incelediler. Ektodermi nöroektoderm oluşturmaya indüklemek için metilen mavisi gibi basit bir kimyasal indükleyicinin ya da bir pH değişikliğinin bile yeterli olduğu görüldü. Geniş bir yelpazedeki biyolojik ve biyolojik olmayan uyaranların aynı dönüşüme yol açabilmesi, indüklenen yanıtın az sayıda farklı yöne kanalize edilebilmesinde belirleyici faktörün yanıt veren doku olduğunu gösteren bir kanıt. Ayrıca, uyaranların geniş bir yelpazeye yayılması da, indüklenmiş yanıta yol açan ve bütün bu farklı uyaranların etki yaptığı nihai ortak yolu oluşturan tek bir "tetikleyici gen" ya da sürecin bulunmadığını gösteren güçlü bir kanıt.

Birbirinden çok farklı indükleyicilerin aynı dönüşüme yol açması ile fenokopyalama ve genetik asimilasyon arasındaki muazzam benzerliğe dikkat etmekte büyük yarar var (Waddington 1942, 1956; Ho, Bolton ve Saunders 1983; Ho, Tucker vd. 1983). Hatırlarsanız *Drosophila melanogaster*'de bazı homeotik mutantlar bir dokuyu ya da yapıyı bir başkasına dönüştürüyorlardı. Özellikle, *bithorax* gen kompleksi üyeleri göğüs segmentlerinin üçüncüsünü ikinciye ya da ikinciyi üçüncüye dönüştürüyor, aynı zamanda da farklı karın segmentlerini birbirlerine dönüştürebiliyordu. Erken evredeki normal embriyolar etil etere maruz bırakıldığında bazı ergin sineklerde üçüncü göğüs segmentinin ikinciye ya da ikinci segmentin üçüncüye dönüşmüş olduğu görülüyor (Gloor 1947; Capdevila ve Garcia–Bellido 1974; Ho, Bolton ve Saunders 1983; Ho, Tucker vd. 1983; Ho, Saunders vd. 1987). Bu işleme homeotik bir mutantın *fenokopyalan-*

ması adı veriliyor. Sineğin yavrularının normal olması, kendisinin de genetik açıdan normal olduğunu gösteriyor. Waddington (1942) bithorax dönüşümlerini fenokopyalamanın kolay olması sayesinde bir takım seçilim deneyleri gerçekleştirdi. Birkaç kuşak sonra bu dönüşümlerin eter olmadan gözlemlendiği bir sinek popülasyonu elde edildi. Bu popülasyonda eterin indüklediği dönüşümün aynısına aracılık eden genetik modifiye ediciler birikmişti. Modifiye edicilerin bu şekilde birikmesine *genetik asimilasyon* adı veriliyor. Genetik analizler bu modifiye edicilerin bithorax gen kompleksi üyeleri olmadığını ortaya koydu. Farklı seçilim deneylerinde, genellikle farklı modifiye edici genlerin bir araya toplanmasıyla aynı dönüşümün gerçekleştiği farklı popülasyonlar elde ediliyordu. Bu arada Maas (1948) *Drosophila*'da erken embriyogenez sürecinde ısı şoku uygulamasıyla da *bithorax* dönüşümlerinin fenokopyalarının ortaya çıktığını gösterdi.

Fenokopyalama ne anlama geliyor? Birincisi, çeşitli dış uyaranların –burada eter ve ısı– gelişme sürecindeki organizmada birbirinin aynı dönüşümlere yol açabildiğini görüyoruz. İkincisi, göründüğü kadarıyla dışsal uyaranlarca kolayca tetiklenebilen bu dönüşümler bir gen grubunun bir araya gelmesini sağlayarak, kolaylıkla daha sonra dış uyaran olmaksızın aynı dönüşümün gerçekleştiği genetik asimilasyona kapı açabiliyor. Üçüncüsü, çoğu zaman, böylece bir araya toplanmış bir modifiye edici gen kümesi, aynı dönüşümü baskın ya da çekinik eylemle gerçekleştirdiği bilinen başlıca genin aynısı olmuyor. Örneğin, *bithorax* dönüşümlerin bazılarını taklit ettiği belirlenen bir mutantın günümüzde iyi tanınan bir RNA polimerazı kodlayan bütünüyle farklı bir gen olduğu gösterildi (Greenleaf, Weebs vd. 1980)!

Bu olguların garip bazı sonuçları var. Sınırlı sayıda dönüşüme tek başına ya da birlikte etki yapan çeşitli dış uyaranların ve farklı mutantların neden olması, bize açıkça söz konusu hücre tiplerinin ya da dokuların az sayıda seçenek arasında asılı kaldığını gösteriyor. Hücre ve doku tipleri karmaşık sistemler olduklarına göre, bu asılı kalma özelliği, henüz kanıtlamamakla birlikte, sistemdeki *birçok farklı noktadaki* varyasyonların aynı dönüşüme yol açtığını düşündüren güçlü bulgular sunuyor. Bu da karşımıza iki önemli soru çıkarıyor: Bu asılı kalma niteliği genomdaki ne tür sibernetik düzenleyici sistemlerden kaynaklanıyor? Organizmalarda böyle asılı kalmış niteliklerin varlığı uyarlanımsal evrimin bir *seçilim başarısını* yansıtıyor olabilir mi?

On ikinci ve on üçüncü bölümlerde genom düzenleyici sistemlerin Boole modelinin dinamik davranışını inceledik. Bu analizde bir genom düzenleyici sistemin dinamik dağarcığındaki bir hücre tipini bir çekici, bir hal döngüsü olarak nitelendirdik. Bu nitelendirme çerçevesinde indüksiyona ve farklılaşma sürecinin bir bölümüne özgül bir bakış açımız var. Doğal anlamıyla "komşu hücre tipi" tanımlamasının kökeninde belli bir hücre tipinin tek bir gen aktivitesinin *geçici* olarak tersine dönmesi durumunda başka hangi hücre tiplerine farklılaşabileceği sorusu yatıyor. Bu durumda insanın aklına indükleyici bir

dış uyaranın –örneğin bir hormon ya da eter– tek bir genin aktivitesini geçici olarak tersine döndürmesi geliyor. Böyle tek bir tedirgenme, sibernetik sistemi bulunduğu çekim havzasındaki halinde bırakıp aynı hal döngüsündeki çekici hücre tipi olarak kalmasına yol açabileceği gibi, farklı bir çekim havzasındaki halde bırakıp farklı bir hal döngüsündeki çekici hücre tipine doğru akıp ona yerleşmesine de yol açabilir. Şekil 12.12*a*'da gen başına $K = 2$ girdisi olan tipik bir genom düzenleyici sistemdeki 30 model hücre tipinde indüklenen dönüşümler görülüyor. Dikkat çekici olan tedirgenmelerin çoğundan sonra hücrenin aynı çekiciye geri dönmesi, böylece aynı hücre tipine ait olmaya devam etmesi. Ancak bazı tedirgenmelerden sonra hücre farklı hücre tiplerini kapsayan küçük bir kümeye akıyor. Böylece, on ikinci bölümde vurgulandığı gibi, bütün hücre tiplerinin tedirgenmelerin çoğu karşısında kararlılığını koruduğunu ve doğrudan dönüşebileceği hücre tipi sayısının çok az olduğunu saptamış oluyoruz. Şu anda ilgilendiğimiz konu açısından baktığımızda, A hücresinin B hücresine dönüştüğü aynı dönüşüme çok sayıda farklı uyaranın neden olduğunu saptıyoruz. Bu da A hücre tipinin az sayıda seçenek arasında asılı kaldığını ve uyaranların çoğunun A'yı erişilebilen az sayıdaki komşularından birine dönüştürdüğünü gösteriyor. Nitekim genom sisteminde çok sayıda gen ve yalnızca az sayıda komşusu olan çekiciler bulunduğuna göre, sibernetik sistemde farklı genler üzerinde etki yapan bazı uyaranların aynı dönüşüme neden olmaları adeta kaçınılmaz.

Genetik asimilasyon, seçilimin gen kümelerinde neden olduğu dönüşümlerin aynılarına gelişim sürecinde eksojen tedirgenmelerin de yol açabileceğini gösteriyor. Bu da genom sistemindeki hücre tiplerinin, küçük bazı dış tedirgenmelerle ya da iç bileşenlerdeki değişikliklerle aynı dönüşüme uğrayacak şekilde asılı kaldığını düşündürüyor. On ikinci bölümde tartıştığımız, inaktif halde donmuş model genlerin silinmesinin etkilerini araştıran model çalışmalarında da aynı fenomen gözlemlenmişti. Bu gibi çok sayıda mutasyon, yaban tipte genetik ağda var olan ve bu model hücre tipleri arasında da yaşanan az sayıda dönüşümün gerçekleşme olasılığını ya artırıyor ya da azaltıyordu. Kısacası, model hücre tipleri kısıtlı yönlerde farklılaşmak üzere asılı kalıyor ve bir mutant sınıfı tam da bu dönüşümlerin gerçekleşme olasılığını artırıyor ya da azaltıyor.

Bu noktada önemli bir sonuca varıyoruz. Gen başına az sayıda düzenleyici girdisi olan genom sistemlerinde, kendilerine açık olan sınırlı sayıda doğrultuda farklılaşabilen ve çeşitli uyaranları düzenleyici sistemin farklı noktalarına entegre ederek yönlendirebilen havada asılı kalmış hücre tiplerinin, bu sistemlerin yapısal ortak özellikleri olduğunu görüyoruz. Bu sistemlerin havada asılı kaldığı söylenirken, modifiye edici farklı genlerin maruz kaldığı genetik asimilasyonla aynı dönüşümlerin gerçekleşme olasılığının arttığı ifade edilmek isteniyor. Kısacası, bilinen indükleyici dönüşüm örüntülerini gerçekleştirmelerini mümkün kılan dinamik özelliklere "yapısal" bir özellik olarak sahip olan genom

düzenleyici sistemler, gerçek genetik sibernetik sistemleri en iyi modelleyen genom sistemlerini oluşturuyor. Bu genom düzenleyici sistemler sınıfındaki kendiliğinden örgütlenmiş diğer niteliklerde olduğu gibi, indükleyici dönüşüm örüntülerinin böyle kısıtlanmış olması da, başlı başına seçilimi yansıtıyor olabilir mi sorusunu sorabiliriz. Bir kere daha vurgulamak istiyorum: Gözlemlenen somut indükleyici dönüşümlerin seçilimin sonucu olup olmadığını sormuyorum; benim tartıştığım mesele genom sistemindeki dönüşümlerin asılı kalmış hücre ya da doku tiplerinde gerçekleşmesi olgusu seçilmiş bir nitelik olabilir mi sorusu. Önceki bölümlerde olduğu gibi, bu soru bir kere sorulunca yanıtlanması pek öyle kolay değil. Bununla birlikte, açıkça ortada olan bir şey var, o da seçilimin genom düzenleyici sistemleri az sayıda girdiyle yönetilen ve kanalize edici fonksiyonlardan zengin bir halde tutan böyle "iyi" bir sınıfta tutması, gelişen sistemlerin bu temel niteliğini açıklamaya yeterli.

Yeni Hücre Tiplerinin İndüksiyonu ve "Farklılaşmanın Tersine Dönmesi"

Yukarıda tartışılan indüksiyon olgularında indükleyen ve indüklenen dokular arasında yaşanan etkileşim, her bir hücrenin hem indükleyen hem de indüklenen olma yetkinliğine sahip olduğu özgül bazı gelişim evrelerinde yaşanabilen geçici bir durumdu. Buna karşılık, her bir hücrenin morfolojisini ve fonksiyonunu sürdürebilmek için çoğu zaman hücreler arası etkileşimin sürmesi gerektiğini gösteren güçlü kanıtlar var. Bunu destekleyen ilk kanıtlar doku kültüründeki hücrelerin analizinde ortaya çıktı. Weiss'ın belirttiği gibi (1939), organizma dışına ekilen hücrelerin çoğu zaman içinde önceki farklılaşmış özelliklerini ve ayırt edici sitolojik niteliklerini kaybediyorlar:

> Ekilmiş hücrelerin hepsi zamanla yalnızca üç biçimde ortaya çıkıyorlar: sıkıca paketlenmiş epitel hücreleri, gevşek bağlantılı mezenkim ve amip tarzında serbest hücreler. Önceleri hücrelerin farklılaşmış özelliklerinden böyle vazgeçmelerinin gerçekten daha ilkel farklılaşma düzeylerine geri dönmeleri anlamına geldiği ve görünürdeki aynılığın aynı niteliklere sahip olmaya işaret ettiği düşünülüyordu. Ama sonraki çalışmalar hücrenin niteliklerine dış görünüşüne bakılarak karar verilemeyeceğini ortaya koydu. Görünürde birbirlerine benzeseler de, kültür ortamına *ekilmiş hücreler ayırt edici işlevsel niteliklerinin çoğunu inatla koruyorlar* ve bu durum *in vitro* kültürlerde uzun süre devam ediyor.... Kültür ortamına ekilmiş bağırsak salgı hücreleri ve gözün pigment hücreleri gerek biçimleriyle gerekse genel davranışlarıyla giderek birbirlerine çok benzeyebilirler, ama uygun koşullara sahip olduklarında birinciler sindirim enzimlerini üretme işlevine, ikincilerse siyah pigment üretme işlevine geri dönüyorlar... . Bu da, ... *omurgalılarda hücresel karakterin*

farklılaşmasının geri dönüşsüz olduğunu gösteriyor...; geri dönüşler yalnızca modülasyonlarda geçerli.

Weiss'ın gönderme yaptığı "uygun koşullar" bir dokuya ait farklı hücre tiplerinin kültürde birbirine yakın olması ve bu sayede farklı hücre tiplerinin modülasyonlarını tersine çevirerek yeniden normal sitolojik ve sentetik örüntülerine bürünmelerine olanak veren bir küme oluşturmaları demek.

Eğer embriyogenezde dokular arasında indükleyici etkileşimler gerçekleşebiliyorsa ve eğer semenderde kobay kemik iliği gibi heterojen indükleyicilerin nörülasyonu indükleyici işlev görmesi mümkün olabiliyorsa, hücrelerin birbirleriyle sürekli konuşmalarına olanak veren etkileşimler sitolojide ve gen ifadesinde de modülasyonlara imkan vermese, buna çok şaşırırdık. Peki bu gibi modülasyonlara ilişkin bir *teori* geliştirsek bu nasıl olurdu? Aşağıda bu yönde bazı ilk adımlara değinmek istiyorum.

Dokuları "Mikro Hormon" Değiş Tokuşu Yapan Etkileşim İçindeki Hücre Tabakaları Olarak Ele Almak

On ikinci bölümde genom düzenleyici Boole sistemi modellerini ele aldık. Her bir model ağ tek bir hücredeki genomu temsil ediyor. Metazoa ve metafitlerin hemen hepsinde organizmanın bütün hücrelerinde aynı genom sistemi bulunduğunu varsayıyoruz. O zaman dokuyu, her bir hücrede Boole ağı şeklinde modellenmiş aynı genom düzenleyici sistem bulunan iki boyutlu bir hücre tabakası olarak düşünelim. Önceki tartışmalarımıza *bir gen alt grubuna ait ürünlerin dokudaki komşu hücrelere ulaşabildiği* genel fikrini ekleyelim. Nitekim gerçekten de bu tür bir taşımaya aracılık eden bazı hücresel mekanizmalar var. En basitinden, bir ürün difüzyonla başlangıçtaki hücre dışına çıkıp, küçük olduğu için boşluk kavşaklarından yayılarak komşu hücrelere geçebilir. Ya da bir ürün başlangıçtaki hücre dışına çıkamaz, ama sentezini kontrol altında tuttuğu bir metabolit komşu hücrelere yayılabilir. Üçüncü bir seçenek de bir ürünün başlangıçtaki hücre dışına vektör aracılığıyla çıkıp komşu hücrelerden birinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak, ikinci haberciler ya da pinositoz yoluyla komşu hücreyi etkilemesi.

Göç eden bu gen ürünlerine "mikro hormonlar" adını verelim; onlara bu adı verirken yalnızca bitişik komşuları üzerinden, lokal etki yaptıklarını söylemiş oluyoruz. Bu durumda "mikro hormon" terimiyle sayısız lokal indükleyici faili yeniden adlandırmış oluyoruz.

Hücreler arası etkileşime aracılık eden ve hücre tiplerinin dokuda yerleşimini kontrol etmeye başlayan genler bunlar olduğu için, ürünleri komşu hücrelere erişebilen bu gen kümelerini bir tür dışsal ya da konum düzenleyici ağ olarak düşünebiliriz.

Dokularda Yeni Hücre Tiplerinin Uzaysal Bir Örüntüde Belirişi

Hepsi aynı genom düzenleyici sistemi içeren bir dokuda ya da hücre tabakasında, ağdaki bir gen alt grubu komşu hücrelere erişebilen ürünler imal ederse ne olur? Bu soruya üç genel yanıt verilebilir. Birincisi, bu etkileşimler çeşitli yeni hücre tiplerinin doğmasına yol açıyor ve bu hücre tiplerinin bu şekilde varlıklarını sürdürebilmeleri için komşu hücrelerle sürekli temas içinde olmaları ve onlarla değiş tokuş yapabilmeleri gerekiyor. İkincisi, ortaya çıkan yeni hücre tipi sayısıyla ürünleri komşu hücrelere erişebilen, bir başka ifadeyle mikro hormon üreten gen oranı arasında güçlü bir bağ var ve göründüğü kadarıyla mikro hormon üreten gen oranı yaklaşık yüzde 15 ile 20 dolaylarında tepe noktasına ulaşıyor. Üçüncüsü, dokudaki hücre tiplerinin ilkel uzaysal düzeni kendiliğinden ortaya çıkıyor.

İlk iki sonuç benim bu konuyu araştırdığım erken dönemde yapılmış ve yayımlanmamış sayısal çalışmalarda bile saptanmıştı, sonuçların üçü de Jackson, Johnson ve Nash (1986) tarafından yürütülen çalışmalarda açığa çıktı. Organizma tek boyutlu bir hat üzerinde büyüyerek ilerleyen hücreler şeklinde modelleniyor. Her bir hücrenin içinde aynı genom düzenleyici sistemin birer kopyası var. Ayrıca, her bir hücrede hücrenin hangi koşullarda bölüneceğini ya da bölünmesini durduracağını belirleyen bir hücre döngüsü şeması var. Bu aşırı basitleştirilmiş hücre döngüsü modeli kendi başına herhangi bir önem taşımıyor; yalnızca bir grup komşu hücrenin bölünebileceğini ve hücre bölünmesi devam etsin ya da dursun sonunda bu bölünmelerle bir doku oluşabileceğini belirleyen hücre içi kurallar sağlıyor. Bu konunun en hassas noktası mikro hormonların yol açtığı sonuçlar. Jackson, Johnson ve Nash mikro hormonları daha da kısıtlayarak vektörel kıldılar, yani onları üreten hücre içinde değil, yalnızca komşu hücreler üzerinde etki yapmalarına izin verdiler.

Bu problemi matematiksel açıdan ifade etmek kolay. Genom düzenleyici sistemin birer kopyasına sahip olan hücrelerin her birinin kendi başına kalırsa yerleşeceği bir çekici kümesi ya da hücre tipi var. İster tek boyutlu bir hatta dizilmiş olsun, ister iki boyutlu bir tabakada yer alsın, belli bir anda bütün hücrelerin eşzamanlı olarak bütün genlerin bir sonraki aktivite değerini "hesapladığı", birbiriyle etkileşen hücrelerden oluşan bir doku ile aynı senkron hal geçişlerinin yinelendiği geniş bir Boole ağının aynı şey olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumda dokunun hali, bütün hücrelerindeki genlerin hepsinin belli bir andaki eşzamanlı aktivitesine denk düşüyor. İzleyen anlarda doku bir halden diğer bir halde geçiyor. Sonunda doku bir çekiciye yerleşiyor. Bu da dokunun, her bir hücrenin zorunlu olarak kendi yinelemeli gen ifadesi örüntüsünü sergilediği bir tür yinelemeli gen ifadesi örüntüsüne yerleşmesi anlamına geliyor.

Şimdi de dokudaki herhangi bir hücrenin, aynı genom düzenleyici ağa sahip olan ama yalıtılmış bir halde var olan bir hücrenin başaramayacağı bir şeyi

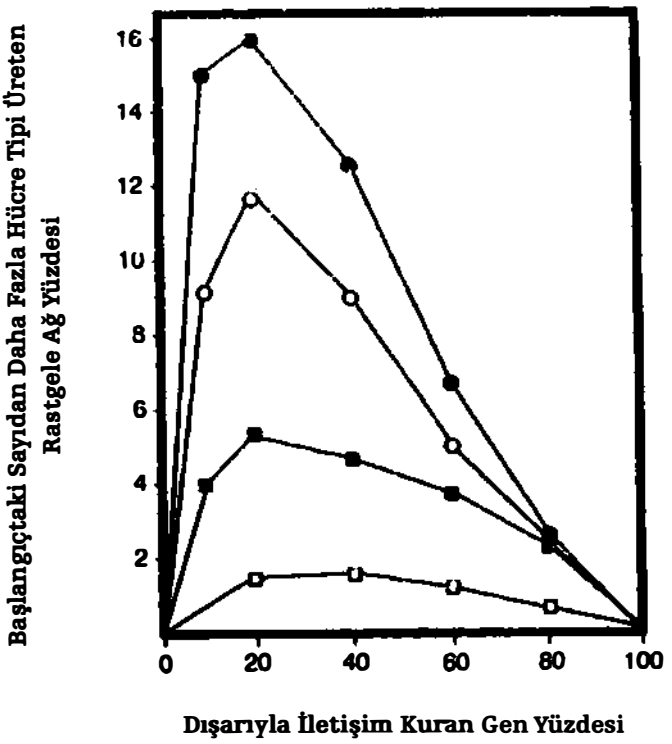
başararak, kendi başına yeni bir hücre tipine özgü hal döngüsü çekicisi ortaya çıkarmasının mümkün olup olmadığı sorusunu sorabiliriz. Bir başka deyişle, hücreler arası etkileşimlerle yeni hücre tipleri oluşabiliyor mu? Bu soruya "evet" yanıtı verebiliriz ve bunun ortak bir nitelik olduğunu belirtebiliriz. Jackson, Johnson ve Nash (1986) tarafından yürütülen çalışmada her bir çekiciye her bir genin aktif olduğu zaman dilimine göre puan verilirken, yüzde 20'lik zaman aralıkları temel alınıyordu. Bu yaklaşım sonucunda araştırmacılar daha ayrıntılı bir analizde farklılıkları gösterilebilecek birçok hücre tipini birbirinin aynı olarak sınıflandırmış olabilirler. Yine de, yeni hücre tiplerinin oluştuğunu ve bunun en sık genlerin yüzde 20'si mikro hormon olduğu zaman gerçekleştiğini bildiriyorlar (Şekil 14.3). Ayrıca, ağdaki gen sayısı arttıkça yeni hücre tipi oluşma ihtimalinin de arttığı görülmüştü. Ben de her bir çekici hücre tipini ve oldukça geniş (50 ile 100 genli) genom sistemlerini ayırt etmek için ayrıntılı hal döngüsü kimliğini kullandığım önceki çalışmalarımda, genlerin %15 ile 20'si mikro hormon olarak ele alındığında hemen hemen bütün ağlarda doku etkileşimleri sayesinde yeni hücre tipleri oluştuğunu saptamıştım. Belli bir ağın bu gibi etkileşimlerle oluşturabileceği toplam yeni hücre tipi sayısının çok fazla olmadığı görülüyordu. Elimizde bunlardan geriye kalan iyi sayısal veriler artık yok, ama, kabaca dile getirirsek, yalıtılmış bir kopya hücre tipinin sayısını ikiye çıkarabildiği görülmüştü.

Bu model Boole ağlarıyla üç temel sonuca varabiliyoruz:

1. Mikro hormonlar aracılığıyla komşu hücreyle bağlantı kurulan model dokularda dokular arası etkileşimlerle genellikle yeni hücre tipleri ortaya çıkıyor.
2. Oluşan maksimum yeni hücre tipi sayısı yalıtılmış bir hücrenin ortaya çıkarabileceği hücre tipi sayısı dolaylarında oluyor.
3. En şaşırtıcı bulgu da yeni hücre tipi oluşturma kapasitesinin, ürünleri komşu hücrelere ulaşabilen gen oranıyla bağlantılı olması. Maksimum düzeye genlerin yaklaşık yüzde 20'si mikro hormon ürettiği zaman ulaşılıyor.

Bu sonuçlar bize *evrim sürecinde hücreler arası etkileşimle yeni hücre tiplerinin oluşmasının mümkün olduğunu düşündüren güçlü veriler sunuyor.* Sonuçlar ayrıca, genom düzenleyici sistemler sınıfının ortak nitelikleri nedeniyle, seçilimin üzerinde çalışacağı mikro hormonlar aracılığıyla üretilebilen indüksiyona bağımlı hücre tipi sayısının kısıtlı olabileceğine ilişkin ipuçları sağlıyor.

Jackson, Johnson ve Nash iki tip ilkel uzaysal düzen oluştuğunu belirlediler. Organizmanın bir hat üzerinde çoğalan hücrelerden oluştuğu, hücrelerin bölünebildiği ve her iki yavru hücrenin de aynı halde olacakları varsayıldığına göre, çoğalan doku modellerinde de aynı halde ve hücre tipinde komşu hücre



Şekil **14.3** *Tek boyutlu bir organizmada ürünleri (mikro hormonlar) komşu hücrelerle iletişim kuran Boole geni yüzdesinin fonksiyonu olarak yeni model hücre tiplerinin indüksiyon olasılığı. Model genomda yükselen eğriler gen sayısındaki artışı gösteriyor. (Jackson, Johnson ve Nash'den alınmıştır; 1986)*

blokları belirmesi çok da şaşırtıcı değil. Asıl ilginç olan basit hücre örüntülerinin ortaya çıkması. Bu örüntülerde model organizmanın arkadaki yarısında her üç hücreden birinde özgül bir gen aktifleşiyor. Bu örüntü oluşumunun hücrelerin bulundukları hat boyunca karşılıklı indükleyici zincirleme etkilerini yansıttığını ve bu etkilerle dokudaki farklı hücre tiplerinin tekrarlayan örüntülerinin oluştuğunu varsayabiliriz. Bu muazzam bir örüntü değil, ama uzaysal bir düzen. Nitekim, Jackson ve çalışma arkadaşlarının ısrarla belirttikleri gibi, bu uzaysal düzen *Drosophila*'da düzenli aralıklarla sıralanmış kıl örüntülerini akla getiriyor; nitekim, bir epidermal hücreden bitişiktekinin oluşması, kılı ve kıl soketini oluşturan komşu hücrelerden o hücreye geçen indükleyici bir sinyale bağlı (Bryant 1984).

Boole ağı modelleri daha genel bir sibernetik sistem modelleri sınıfına ait, doğrusal olmayan sürekli denklemlerin kullanıldığı idealleştirmeler. Bo-

ole ağlarındaki hal döngüsü çekicilerine, hücre içi değişkenlerin davranışını betimleyen sıradan diferansiyel denklem sisteminin dinamik çekicileri denk düşüyor. Sürekli değişken analoğu açık–kapalı "konum değişkenleri" ya da bir dokunun tekrarlı ağ modelindeki hücreden hücreye geçen mikro hormonlara da, değişken alt kümelerinin uzaysal dağılımının kısmi diferansiyel denklemler aracılığıyla betimlenmesi denk düşüyor. Böylece sistemin bütünü bir değişken alt kümesinin hücreden hücreye geçiş yaptığı, bu nedenle de diferansiyel denklemlerle ifade edildiği bağlantılı bir dinamik sistem oluyor. Dikkat ederseniz, *bütün dokunun* heterojen bir uzaysal dağılımı olabilen genel bir dinamik çekiciye yerleşmesi kavramı bizi doğrusal olmayan sürekli modellere götürüyor. Bu fikri bu bölümün son kısmında yeniden ele alacağım, çünkü dış değişkenlerin ya da konum değişkenlerinin homojen olmayan uzaysal örüntüsü doğal olarak *eşleme haritası* adını vermek isteyebileceğimiz bir biçim oluşturuyor. Ayrıca, her bir hücrenin başlangıç koşullarına ve eşlemeyi oluşturan konum değişkenlerinin aldığı değerlere göre yuvarlandığı çekici, hücrenin doku içindeki konumu temelinde yaptığı *yoruma* denk düşüyor. Hücrenin yaptığı yorum da konumu temelinde verdiği "kararı" oluşturuyor.

Bunlardan ne gibi dersler çıkarabiliriz? En önemlisi, yüksek düzeyde lokalize hücre tiplerinden oluşan çekicileri bulunan hemen bütün genom sistemlerinde bir ürün alt grubu aracılığıyla hücreler arası bağlantılar oluştuğu zaman, yeni hücre tiplerinin indüklenmesi, yerleşik heterojen uzaysal dağılım ve basit bir uzaysal düzen oluşturma süreçlerinin bu sistemlerin yapısal özellikleri olduğunu görüyoruz. Bunlar genom sistemlerinin, belli bir genom sistemi sınıfının üyesi olmak ve bir ürün alt grubunun hücreden hücreye geçmesine izin verecek zeka inceliğine sahip olmak dışında seçilime pek az gerek duyan ya da hiç gerek duymayan derin niteliklerini oluşturuyorlar. "İyi" hücre tiplerine erişmeyi mümkün kılan "iyi" örüntülerin uyarlanımsal seçilimine gelince, bu bütünüyle farklı bir konu.

Özet: Kanalize edici Topluluğun Ortak Nitelikleri Olarak İndükleyici Etkileşimler

Yüksek bitki ve hayvanlarda lokal indükleyici etkileşimler ontogenezin belirleyici önem taşıyan bir niteliğini oluşturuyor. Gerçekleştiğini bildiğimiz indükleyici etkileşimlere izin veren sibernetik düzenleyici yapı çeşitlerini saptamak için, ne tür genom düzenleyici sistemlerin indüksiyon yapabilme, yetkin olma ve basit uzaysal düzen sergileme genel niteliklerine sahip olduğu sorusuyla işe başlayabiliriz. Yeterli koşulları saptamayı başardık. *Düzenli rejimdeki* genom sistemlerinin gerekli koşullara uygun olduklarını gördük. Her bir genin az sayıda diğer gen ve gen ürünü tarafından düzenlenmesi tarzında yüksek bir özgüllük düzeyine sahip olan sibernetik genom sistemlerinde işte böyle bir düzenli rejim var. Bunun sonucunda da hücre tipleri asılı kalmış konumdalar. Birbirin-

den farklı çok sayıda dış uyaranla aynı dönüşüm gerçekleşiyor. Farklı birçok mutasyon da aynı dönüşümün gerçekleşme olasılığını artırıyor. Bu tür mutasyonların seçilmesi, dışsal uyaranların indüklediği dönüşümlerin genetik asimilasyonuna neden oluyor. Aynı genom sistemine sahip hücreler arasındaki mikro hormonal etkileşim, indükleyici etkileşimlerin devam etmesini gerektiren yeni hücre tipleri yaratıyor. Basit uzaysal örüntüler de kendiliğinden ortaya çıkıyor.

Bunun tersine, *kaotik rejimdeki* genom sistemleri bu nitelikleri sergilemiyorlar. Bu durumda tedirgenmeye uğramış neredeyse her çekicinin diğer bütün çekicilere erişimi var. Bir başka deyişle, her bir hücre tipi çekicisi, az sayıda seçenek arasında asılı kalmıyor. Bu da hücrelerin asılı kalmasının, söz konusu hücre genom sistemlerinin düzenli rejimde olduğunu düşündüren güçlü bir bulgu olduğunu gösteriyor.

DOKULARDA UZUN SÜRELİ DÜZEN KANITLARI: DUPLİKASYON, REJENERASYON VE POZİSYONEL DEVAMLILIK

Bir zamanlar filozof Ludwig Wittgenstein, aynı fenomeni açıklamak için birden çok teoriye başvurmanın hatalardan kaçınmayı anlamlı ölçüde kolaylaştıracağını dile getirmişti. Bu hayli yararlı bir tavsiye. Bölümün bu kısmında *konum bilgisi* kavramını gözden geçireceğim ve epimorfik örüntü düzenlemesinin temel fenomonolojisine ilişkin bazı noktaları ele alacağım. Bunun ardından da bu konum bilgisine olanak veren olan üç "koordinat sistemi" seçeneğinin –kutupsal, Kartezyen ve küresel– her birinin görece yararlarını tartışacağım ve mevcut verilerin bu modellerin hiçbiriyle açıklanamayacağını göstereceğim. Ancak bütün yetersizliklere rağmen, örüntü düzenlemesinin birçok özelliğinin "konum süreksizliklerini giderme" sağlayan çok basit bir gelişim mekanizmasıyla açıklanabileceğini göreceğiz ve tahminen birçok kez yeniden ortaya çıkmış olan bu mekanizmanın her durumda evrimin "elinin altında" olduğu ortaya çıkacak. Evrim sürecinde böyle konum süreksizliklerini giderici adımlara bağlı uzaysal düzen çeşitlerinin belirmesi neredeyse kaçınılmaz. Öte yandan, bu mekanizmanın mevcut bütün verileri açıklayabilme kapasitesi bütün bir teoriler sınıfının eleştiriye açık hale gelmesine yol açıyor ve doku geometrisini doku içindeki konum belirleyici bölgelerin tahmini özellikleriyle bağlantılandıran teorilere odaklanmak gerektiğini vurguluyor. Bu bölümün bir sonraki kısmında bu yaklaşımın hepsi ünlü İngiliz matematikçi Alan Turing'in çalışmalarından kaynaklanan geniş bir teoriler sınıfının geliştirilmesine yol açtığını göreceğiz. Bu teoriler uzayda örüntü örgütlenmesinin kendiliğinden beliren doğal bir nitelik olduğunu ortaya koyuyor ve beklenen örüntünün gelişim sürecindeki farklı çok sayıda organizmada gözlemlenen örüntülere uygun olduğu görülüyor. Öte yandan, Turing'in geniş bakış açısı bile fazla basit olabilir ve bu bölümün daha sonraki kısmında onun temel fikirlerini test edilebilir şekilde genişletmenin yollarını arayacağım.

Konum Bilgisi

Wolpert'in (1969, 1971) gelişim sürecindeki organizmalarda uzayda örüntü oluşumu problemini konum bilgisi kavramı çerçevesinde yeniden formüle etmesinin ardından, geçtiğimiz yirmi yıl içinde bu alana gösterilen ilgide büyük bir canlanma yaşandı. Wolpert'in bu kavramı tanıtmasından önce araştırmalara yol gösteren baskın teoride dokularda "örüntü öncüllerini" kapsayan gelişim alanları ya da hücre bölgeleri bulunduğu varsayılıyor, doku içinde eşit dağılım göstermeyen bir takım hipotetik biyokimyasal maddelerin bu alanlarda yoğunlaştığı düşünülüyordu. Bu maddelerin lokal noktalardaki konsantrasyon dorukları sayesinde parmaklar, duyu organları ya da kıllar gibi özgül örüntü öğelerinin oluşmasının indüklendiği ileri sürülüyordu (Stern 1968).

Stern'in tersine Wolpert daha soyut bir fikir ileri sürdü ve belli bir gelişim alanındaki hücrelerin altta yatan bir konum bildiren koordinat sistemine erişimleri olması sayesinde, alanın sınırları içinde bulundukları yere ilişkin konum bilgisine sahip olduklarını dile getirdi. Wolpert alandaki her bir hücrenin davranışının birbirinden bağımsız iki sürece bağlı olduğunu varsayıyordu. Hücre önce konum bilgisini değerlendiriyor, ardından ne tür bir hücre olduğuna göre bu bilgiyi *yorumluyor*, son olarak da genel örüntü çerçevesinde özgül bir yapısal öğe oluşturuyordu. (Nitekim, bir önceki kısımda bağlantılı kısmi diferansiyel denklemlere ve sıradan diferansiyel denklemlere atıfta bulunarak, bunlardan birincisinin bir eşleme olduğunu, buna karşılık ikincinin hücreyi bir çekiciye yönlendirdiğini söylerken, Wolpert'in konum bilgisi ve yorum arasında yaptığı bu ayrımı temel almıştım.)

Wolpert'in düşüncesini destekleyen başlıca veri türleri arasında ilk dikkat çekicilerden biri *Drosophila melanogaster*'deki ünlü homeotik mutantlardı. Duyargayı ikinci ayağa dönüştüren *Antennapedia* mutantı bunlardan birini oluşturuyor. Bu mutantın hayli şaşırtıcı bir özelliği de distal duyargayı distal bacağa dönüştürmesiydi (Postlethwait ve Schneiderman 1971). Wolpert'in terimleriyle ifade edersek, metamorfozla ergindeki duyargaya dönüşecek olan duyarga imago diskine göre gelecekte distal tarafta yer alacak hücreler "distal" konumlarını ve "duyarga" (anten) olduklarını "biliyorlar." Homeotik mutant, hücrelerin belirlenmişlik halini duyargadan bacağa dönüştürüyor ama hücreler lokal konum bilgisine sahip olmaya, "distal" konumlarını bilmeye devam ediyorlar, ama şimdi bu bilgiyi yeni "bacak" hallerinde yorumlayarak distal bacağı oluşturuyorlar. Diğer birçok homeotik mutantla ilgili olarak da benzeri veriler var.

Wolpert'in konum bilgisiyle Stern'in örüntü öncülü arasındaki başlıca fark, konum bilgisi kavramının özgül örüntü öğelerinin sonraki farklılaşmasının temelinde özgül biyokimyasal "morfogen" dorukları gibi bir koşul gerektirmemesi. Bu serbestlik bir bakıma konum bilgisi teorisinin tahmin değerini azaltsa da, aslında iki olanağın önünü açıyor:

1. Bir organizmanın bütün gelişim alanlarındaki konum bilgileri birbirinin aynı olabilir.
2. *Bütün organizmalardaki* konum bilgisi sistemi birbirinin aynı olabilir!

Konum bilgisi kavramının genel başarısı bilgiyi sağlayan bir koordinat sistemi arayışına yol açtı. Bugüne kadar kutupsal (French, Bryant ve Bryant 1976), Kartezyen (Cummins ve Prothero 1978; Kauffman 1978; Winfree 1980.1984; Kauffman ve Ling 1981; Lewis 1981, 1982; Kauffman 1984b; Totafurno ve Trainor 1987) ve küresel (Russell 1978) koordinat sistemi modelleri önerildi. Bu modeller arasındaki farklılıklar önemsiz değil. Gerçi her zaman bir koordinat sistemi matematiksel olarak diğerine dönüştürülebiliyor, ama gözlemlenen örüntü düzenlemesi özelliklerini açıklamak için önerilmesi gereken "kuvvetler" ya da doku nitelikleri açısından bu modeller arasında büyük farklılıklar var. Genel olarak "morfogenlerin" varlığı saptanamadı. Yine de, mevcut verileri açıklayacak en basit teori ve önermeleri keşfetmek, biyolojinin bu alanında yerine getirilmesi gereken önemli bir görev olarak karşımızda duruyor. Bu konuya gerçekçi bir yaklaşım problemi uygun bir şeklide formüle etmek olabilir; böyle bir formülasyonla hem entegre dokuların davranışını betimleyen makroskopik yasalara ulaşmak mümkün olabilir hem de altta yatan moleküler değişkenlerin saptanması kolaylaşabilir. Ayrıca, organizmaların düzenli niteliklerinin uyarlanımsal evrime ne ölçüde açık olduğunu değerlendirmek ve bu bölümde yapacağımız gibi örüntü oluşumunun hayranlık verici bir düzenle karşımıza çıkan özelliklerini açıklayan çok basit genel yasalar keşfetmeye çalışmak da bu kitaptaki çabalarımız açısından özel bir önem taşıyor.

Fenomenler

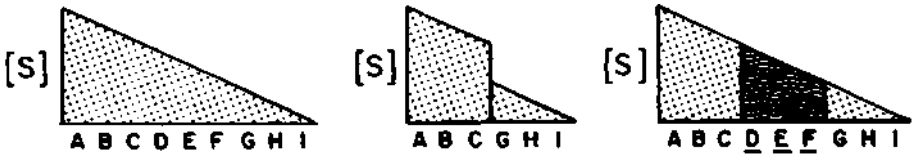
Önerilen seçeneklerin göreli başarısını değerlendirmek için, başlıca örüntü oluşumu ve yenilenme (rejenerasyon) fenomenlerinin hiç değilse bazılarını kısaca gözden geçirmek gerekiyor.

Aradaki Yapıların Eklenmesiyle Yenilenme. Bir amfibinin yenilenebilen bir uzvu dirseğin üstünden ve altından kesilir ve bilek bölümü omuza yakın güdük uzantıya eklenirse, yara bölgesindeki hücreler çoğalarak blastema adı verilen yenilenme tomurcuğu oluşturuyorlar ve yukarıdan (proksimal) aşağıya (distal) doğru normal kemik ve örüntü öğelerinin gelişmesiyle eksik olan dirsek yenileniyor. Aradaki yapıların eklendiği bu yenilenme sürecine *epimorfik örüntü rejenerasyonu* adı veriliyor. Bu süreçte eski yapıların (burada üstteki omuzun) ve alttaki bilek parçasının sağlam kalması gerekiyor; *çoğalan yeni hücreler araya yerleşerek* örüntünün eksik öğelerini tamamlıyorlar. Araya eklenen örüntü öğelerinin proksimalden distale doğru gereken sıralı düzende yenilenmesi genel geçer temel bir özellik (Slack 1980). Tek bir gelişim alanında bulunan

ama normalde birbirine bitişik komşu olmayan dokular karşı karşıya getirildiğinde, genellikle, normalde bitiştirilen bu dokuların *arasında yer alan* yapılar gereken uzaysal sıralı düzenle yenileniyorlar (Mittenthal 1981). Bu "arayı doldurma" kavramı bütün örüntü oluşumu teorilerinde mutlaka merkezi bir yer tutuyor. Bu örnekte diğer bir temel özellik de uzun menzilli bir düzeni düşündürmesi. Örüntü öğelerinin yeniden oluşturulabilmesi için, birbirine bağlanan proksimal ve distal uçların arasında kalan çok sayıda hücrenin uzaysal sıralı düzende izleyeceği özgül yolun belirli olması gerekiyor. Bitiştirilen güdük uçların arasındaki blastema dokusunda düzenin çok sayıda (belki 100 kadar) hücre boyunca doğrusal bir hatta geliştiği düşünüldüğünde, konum bildiren sinyallerin bir hücreden bitişiğindeki hücreye geçme dışında bir yoldan iletilmesi *mümkün değil.* Bununla birlikte, söz konusu sürecin lokal düzeyde C hücre tipinin var olduğu koşullarda A hücre tipinden B hücre tipine geçişin indüklenmesinden farklı olduğu da açık. Aslında eklemeli yenilenmenin, aranın böyle sıralı bir şekilde kapatıldığı bir arayı doldurma özelliğine sahip olması, uzun menzilli bir düzene aracılık eden bir sistemin varlığına işaret ediyor.

Eklemeli yenilenmedeki arayı doldurma özelliğini açıklamayı hedefleyen en basit modelde doku boyunca yayılan bir ya da birden çok kimyasal konsantrasyon gradyanı olduğu ve bu bölgedeki hücrelerde konum bilgisine işaret eden çeşitli konsantrasyon düzeyleri bulunduğu öneriliyor. Bir amfibi uzvundaki proksimal–distal gradyan yayılımının resmedildiği şekil 14.4'te gösterildiği gibi, dirsek bölümü cerrahi yöntemle çıkarılıp bilek bölümünün omuza eklenmesi (greftlenmesi) omuz dokusuyla greft dokusunun kesişme noktasında bir gradyan süreksizliği yaratıyor. Gradyan konsantrasyonlarının eski doku parçalarında sabit kaldığını, buna karşılık yara yerindeki blastema dokusundaki yeni hücrelere doğru yayılma (difüzyon) gerçekleştiğini varsayarsak, dokuyla greftin kesişme noktasından basit difüzyonla konsantrasyon değerlerinin ortalanması yoluyla süreksizliğin giderileceğini ve uzayda uygun sırayla aradaki gradyan değerlerinin yeniden yaratılacağını düşünebiliriz. Gerçi gelişim biyologları önerilen biyokimyasal morfogenleri saptamakta güçlük çekiyorlar, ama yukarıda dile getirdiğimiz modelin son derece basit olması morfogen gradyanlarına duyulan inancın neden sürdüğünü büyük ölçüde açıklıyor.

Bu kısmın kalan bölümünde dokularda konumun kimyasal konsantrasyonlar türünden dereceli ölçeklenmiş niteliklere göre belirlendiği varsayımını benimseyeceğim, ancak önceki kısımda tartışılan, bir dokuyu oluşturan genetik ağlar türünden ayrık modelleri gözden kaçırmamanın önemli olduğunu eklemek istiyorum. Tartışmada konum gradyanları varsayımını benimsediğimizde karşımıza çıkan temel soru, örüntü oluşumu ve yenilenme gradyan süreksizliklerinin difüzyon benzeri bir yoldan ortalanmasıyla açıklamak ne ölçüde mümkün olabilir sorusu. Nitekim bu basit niteliğin çok güçlü olduğunu göreceğiz. Bu o kadar güçlü bir etmen ki pekâlâ organizmaların derinlerinde yatan bir başka kaçınılmaz nitelik de olabilir.



Şekil **14.4** *S maddesinin konsantrasyon gradyanı [S] amfibi uzvundaki proksimal–distal konum bilgisini sağlıyor. A, B, ... I şeklinde dizisel olarak sıralanmış eşik düzeyleri özgül örüntü öğelerini belirliyor. Uzvun D, E, F olarak adlandırılmış orta bölümünün çıkarılıp greftleme ile üst ve alt bölümün birleştirilmesi bir süreksizlik yaratıyor ve hücre çoğalmasını uyarıyor. Gradyan süreksizliğinin difüzyon yoluyla giderilmesi sonucunda da (şekilde dalgalı çizgilerle gösterilen) eksik gradyan düzeyleri ve D, E, F yapıları yenileniyor. (Kauffman'dan alınmıştır; 1984)*

Gelişim Sürecinde Ardışık Konum Ekseni Oluşumu. Birçok sistemde gelişim sürecinde ardışık olarak konum eksenleri ortaya çıkıyor. Harrison (1918, 1921) tarafından gerçekleştirilen klasik deneylerde *Ambystoma* adındaki amfibinin sağ önayak tomurcuğu yerinden alınıyor ve yerine sol önayak tomurcuğu yerleştiriliyordu. Bu gibi greft uygulamalarında verici ve alıcı iki bacak ekseninden birisi aynı doğrultuda tutulurken diğerinin tersine çevrilmesi gerekiyor; ya (el sırtından el ayasına uzanan) dorsoventral eksen aynı doğrultuda tutulacak ve (baş parmaktan küçük parmağa uzanan) anteroposterior eksen tersine çevrilecektir ya da anteroposterior eksen aynı doğrultuda tutulacak ve dorsoventral eksen tersine çevrilecektir. Harrison yaptığı deneylerde eğer sol bacak tomurcukları sağ tarafa çok erken evrede greftlenirse, bunların normal sağ bacağa dönüştüklerini bildiriyordu. Eğer geç evredeki bir sol bacak tomurcuğu greftlenirse, yine normal sol bacaklar oluşuyor ama cerrahi girişimle tersine çevrilen eksen, alıcı açısından yeniden tersine çevriliyordu. Buna karşılık, soldan sağa greft uygulamaları ara evrede gerçekleştirilirse, sonucu belirleyen greft kavşağında hangi eksenin tersine çevrildiği oluyordu. Eğer anteroposterior eksen normal doğrultuda tutulur ve dorsoventral eksen tersine çevrilirse, verici sol bacak tomurcuğu bir *sağ* bacak oluşturuyordu; eğer dorsoventral eksen normal doğrultuda tutulur ve anteroposterior eksen greft kavşağında tersine çevrilirse, verici sol bacak tomurcuğu verici–alıcı kavşağında ters konumda bir sol bacak oluşturuyordu. Harrison elde ettiği bu verilerden verici anteroposterior eksenin dorsoventral eksenden daha önce otonomi kazanarak varlığını koruduğu sonucuna varmıştı. Amfibilerde göz ve bacak eksenlerinin ardışık olarak oluştuğunu düşündüren buna benzer başka veriler de var, ancak gözün durumuyla ilgili veriler tartışmalı (Hunt 1975).

Distal Dönüşüm. Bir amfibi uzvu, örneğin dirsekten kesiliyor ve omuza yakın (proksimal) güdük uçta yenilenme gerçekleştirebilen blastema dokusu oluşarak, omuzdan uzak (distal) uzuv bölümünü yenileyebiliyor (Harrison 1918).

Eğer amfibi bedeninden ayrılmadan önce distal parçaya yeterli kan dolaşımı sağlamak amacıyla bu parçanın parmakları bir konağın gövdesine bağlanır ve uzuv daha sonra kesilirse, bacağın omuza bakan dirsek yüzeyinde yenilenme gerçekleştirebilen bir blastema dokusu oluşuyor ve bu dokudan, konak gövdesine implante edilmiş uzvun *ayna simetrik görüntüsü* şeklinde ikinci bir distal bilek ve el yapısı gelişiyor (Harrison 1918, 1921). Konağa bağlanan el sol else, yeni oluşan ikinci el sağ el oluyor. Hem proksimal güdükte hem de konak bedenine implante edilen distal uzuv parçasında kesik dirsek yüzeylerinde yenilenme sonucunda oluşan distal uzuv yapılarının, elin yönelimi dışında birbirinin aynı olduğu görülüyor; bunlardan birincisi proksimal güdükten yenilenen el, ikincisi ise implante edilmiş distal uzuv parçasında oluşan el kopyası olarak nitelendiriliyor. Her iki parçadan distal bacak oluşmasına da "distal dönüşüm kuralı" adı veriliyor (Rose 1962). Aşağıda tartışılacağı gibi, yapılan çalışmalarda birçok böcek bacağında ve *Drosophila*'nın imago disklerinde benzeri sonuçlarla karşılaşıldı.

Fazladan uzuvlar. Örüntü düzenlemesinde en çarpıcı gözlemlerden biri greftleme ardından fazladan uzuv gelişiminin indüklenmesi. Amfibi uzuvlarında hem anteroposterior hem de dorsoventral eksenler sabitlendikten sonra bir sol distal uzvun bir sağ proksimal güdüğe nakledildiği ve bunun sonucunda alıcıya göre vericinin anteroposterior ekseninin bozulduğu ama dorsoventral eksenin aynı doğrultuda kaldığı deneylerde, genellikle verici–alıcı dokularının kesişme yerinin anterior ve posterior sınırlarından fazladan iki uzuv oluştuğu bildiriliyor. Buna karşılık, eğer alıcı ve verici dokularda anteroposterior eksenin aynı doğrultuda olması, dorsoventral eksenlerin ise birbirine zıt olması sağlanırsa, bu kez fazladan iki uzuv verici–alıcı dokularının kesişme yerinin dorsal ve ventral sınırlarından oluşuyor. Bu fazladan uzuvlarda el yönelimi genellikle proksimal güdük doğrultusunda gelişiyor (Harrison 1918, 1921; Bryant ve Iten 1976). Hamam böceği uzuv nakillerinde de benzer sonuçlara ulaşıldı (Bulliere 1970; Bohn 1972).

Sol distal uzuv 180 derece döndürülerek yeniden kendi güdüğüyle birleştirildiğinde elde edilen sonuçlar biraz daha değişken. Bu döndürme hareketinden sonra uzuv kısmen eski normal doğrultusuna geri dönebiliyor; greftleme noktasında bazen fazladan uzuv oluşmazken, bazen de bir, iki ya da ikiden çok fazladan uzuv oluşabiliyor ve bu uzuvlarda el yönelimi aynı ya da ters olabiliyor (Bulliere 1970; Bohn 1972; Bryant ve Iten 1976; French, Bryant ve Bryant 1976).

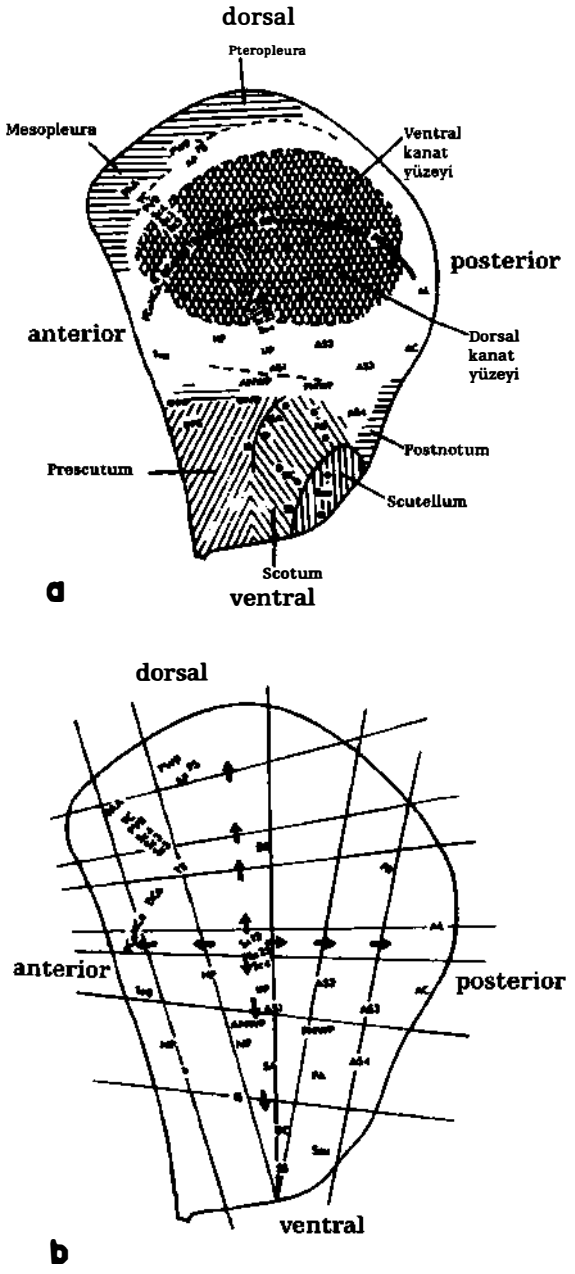
Tamamlayıcı Doku Parçalarıyla Duplikasyon ve Yenilenme. Amfibilerde hem proksimal hem de distal uzuv parçalarıyla distal dönüşüm, aslında bir gelişim alanına ait tamamlayıcı parçalarla duplikasyon ve yenilenme örneği oluşturuyor. Ama bu yaygın bir fenomen ve *Drosophila*'nın imago disklerinde en ince ayrıntılarıyla araştırıldı. Daha önce belirttiğimiz gibi, *D. melanogaster*

yumurta, larva, pupa ve ergin evreleriyle tam başkalaşım geçiren, holometabol bir böcek. Metamorfoz sırasında, larvanın ektodermi eriyor ve ergin sineğin ektodermi imago diskleri adı verilen özel larva organlarının terminal farklılaşmasıyla oluşuyor (Gehring ve Nothiger 1973). Üçüncü instar larva evresinin sonlarına doğru her bir imago diski içi boş bir kürenin yüzeyini kaplayan iki boyutlu bir hücre tabakasından ibaret. Bir yarımküredeki silindirik hücreler asıl imago diskini oluşturuyor, diğer yarımküredeki skuamöz hücreler ise metamorfoz sırasında yok olacak peripod zarını oluşturuyor. İmago diskleri her biri ergin ektodermin özgül sol ve sağ bölgelerini oluşturan ikili simetrik çiftler oluşturuyorlar: birinci sol ve sağ bacak diskleri iki protorasik bacağı oluşturuyor; iki kanat–göğüs diski sol ve sağ orta göğüs bölümlerini ve kanatları oluşturuyor, vb.

Her bir diskin özgül parçalarının metamorfoz geçirecek konak larvalara enjekte edildiği çalışmalarda, metamorfoz geçiren bu implant dokuları ergin konağın karnından alınarak her bir disk parçasının dönüştüğü ergin kütikül yapısının ayırt edici özellikleri belirlenerek, her bir imago diskinin kader haritası oluşturuldu. Şekil 14.5*a*'da kanat–göğüs diskinin (bundan soran kanat diski olarak adlandıracağız) kader haritası görülüyor. Dikkat ederseniz, uzunlamasına eksende diskin üst ve alt kenarlarından ventral ve dorsal göğüs yapıları, orta bölgesinden de kanat yapıları oluşuyor. Metamorfoz sırasında kanat diski anterior kenarından posterior kenarına doğru yay şeklinde katlanıyor. Bu katlanma ventral ve dorsal göğüs bölgelerini bitiştirdiği gibi, ventral ve dorsal kanat eklemi ve kanat yaprağı alanlarını da bitiştirerek, peripodiyal zardan geçip tersine dönen bir torba oluşturuyor. Diskin merkezi de distal kanat ucunu oluşturuyor; diskin anterior kenarından posterior kanalına uzanan bir yay da kanat kenarına denk düşüyor.

Henüz *Drosophila*'da greftleme deneyleri yapılamıyor, ama kanat diskini bilinen parçalara ayırıp her bir parçayı ergin bir dişinin kanına enjekte ederek benzeri deneyler yapılabilir. Bu ortamda disk parçacıklarının kesik yeri iyileşiyor. İyileşme sürecinde normalde komşu olmayan doku bölgeleri bitişiyor ve yara bölgesinde yeni hücreler oluşuyor. Kültürde bir hafta kaldıktan sonra genellikle disk parçasının kütlesi iki katına çıkıyor. Daha sonra bu parçalar çıkarılarak metamorfoz için konak larvaya enjekte edilip, ergin evrede alınarak incelenebiliyor. Diskin tanınan parçacıkları metamorfoz için zaman yitirmeden larvaya enjekte edildiğinde, oluşan tüylerin, sensillaların ve kılların örüntüleri karşılaştırılarak kültürü yapılmış parçadaki örüntü düzenlemesinin özelliklerini ayırt etmek mümkün olabiliyor. Gözlemlenen başlıca sonuçlar şunlar (Bryant 1975,1978)

1. Kanat diski (Şekil 14.5*b*) düz bir kesikle eşit olmayan iki parçaya ayrıldıysa, küçük parçada duplikasyonla örüntü öğelerinin bazıları ya da hepsi gelişiyor. Zaman zaman da parçaya kesik çizgi ekseninde ayna



Şekil **14.5** *(a) Drosophila kanat diski kader haritası. AC, aksiller kanat çıkıntısı; AL, kanat lobu (alar lobe); ANWP, PNWP, anterior ve posterior notum kanat çıkıntıları; AP, aksiller cep; AS 1–4, birinciden dördüncüye aksiller levhacıklar (sclerite); DC, dorsosantral kıllar (kıl/bristle); DR, çift sıra kıl (distal kanat kenarı); HP, humerus plakası; NP, notopleural kıllar; PA, postalar kıllar; PCO, MCO, DCO, proksimal, medial ve distal costa; PR, posterior kıl sırası; PS, pleural levhacık (pleural sclerite); SA, supraalar kıllar; Scu, scutellar kıllar; Sc4, Sc3, Sc5, ventral radius radius üzerindeki sensilla campanifomia; Sc4, Sc25, Sc12, proksimal dorsal radius üzerindeki sensilla campanifomia; Teg, tegula; TR, üçlü kıl sırası; UP, adsız plaka; YC, sarı çomak çıkıntısı (yellow club). (Bryant 1975) (b) aynı (a)'daki gibi kader haritası. Çizgiler tek tek kesik yerlerini gösteriyor. Her bir çizgi üzerindeki ok, yenilenme gerçekleşen parçadan kopyalanan parçaya doğru izlenen yöne işaret ediyor. (Kauffman'dan alınmıştır; 1984b)*

simetrik kopyası ekleniyor. Daha büyük olan parçada normalde küçük parça tarafından oluşturulacak örüntü yenileniyor. Böylece parçaların tamamlayıcı davranış gösterdiklerini anlıyoruz: Bunu biri yenilenmeyle, diğeri kopyasını geliştirerek gerçekleştiriyor (Şekil 14.6). Dolayısıyla, disk üzerindeki kesiklerin her birine yenilenme gerçekleştiren parçadan başlayan ve kopyalama yapan parçayı işaret eden bir ok yerleştirebiliyoruz. Şekil 14.5*b*'de bu tür okların diskin içindeki küçük bir bölümden *dışa doğru ışınsal yayılım* gösterdiğini görüyoruz. İçteki bu noktanın çevresinde yenilenme ve duplikasyon polaritesi tersine dönüyor.

2. Eğer disk gelişigüzel dörtte üçlük ve dörtte birlik iki parçaya bölünürse, birinci parçada yenilenme gerçekleşiyor, ikinci parça ise kendisini kopyalıyor.

Şekil 14.6 Bir hafta kültürde kaldıktan sonra duplikasyonla kendi kopyasını geliştiren kanat diski parçası. (Kauffman'dan alınmıştır; 1984b)

3. Eğer diskin "distal" iç bölümünden, okların başladığı nokta da dahil olmak üzere yuvarlak bir parça kesilir ve kültürü yapılırsa, kendi kopyasını geliştiriyor. Eğer buna denk düşen "proksimal" dış halka kesilir ve kültürü yapılırsa, bu parça diskin merkez bölümünü yeniliyor. Bacak diskinde de benzeri sonuçlara ulaşıldığı bildiriliyor (Schubiger ve Schubiger 1978).
4. Eğer diskin zıt kenarlarından ay şeklinde iki dar parça kesilir ve birbirine karıştırılırsa, normalde kendini kopyalayacak parçalar diskte aralarında kalan örüntü öğelerini yeniliyorlar (Haynie ve Bryant 1976).

Kutupsal, Kartezyen ve Küresel Koordinat Sistemleri

Konum bilgisi hipotezinin tahmin göstergesi olarak kullanılması yolunda ilk önemli adım, French, Bryant ve Bryant'ın (1976) epimorfik alanlarda örüntü düzenlemesinde kutupsal koordinat ya da saat kadranı modelinin oluşturması oldu. İlk modelde amfibi uzuvlarında, hamam böceği uzuvlarında ve imago disklerinde elde edilen sonuçlar temel alınıyordu; *Drosophila*'da kanat diskine uygulamalar da buna güzel bir örnek oluşturuyor.

Kanat diski üzerinde yenilenme yönünün tersine çevrildiği özel bir *yüksek* noktanın varlığı hücrelerin bu özel noktayla aralarındaki mesafeyi ölçebileceklerini düşündürüyordu. Bu varsayım kanat diskindeki hücre konumlarının, sıfır noktasında (O, orijin) bu yüksek nokta olan bir kutupsal koordinat sistemine göre belirlenme olasılığı üzerinde durulmasına yol açtı. Kanat diski iki boyutlu bir yüzeyi olduğu için, bu durumda bir azimut ölçümü yapılması gerekiyordu. Tek bir ölçek değişkeni tarafından belirlenen bir açı söz konusu olsa zorunlu olarak bu değişken merkezdeki yüksek noktadan başlayan bir radyal hat üzerinde süreksiz bir değişken olurdu, oysa Bryant dörtte birlik bir parçanın kendini kopyaladığını, geriye kalan dörtte üçlük bölümde de yenilenme gerçekleştiğini saptamıştı. Eğer bir azimut süreksizliği söz konusu olsa, bunu içeren dörtte birlik parçanın farklı davranması ve yenilenme gerçekleştirmesi gerekirdi. Bir başka ifadeyle, eğer hücreler açı ölçüyorlarsa bunu herhangi bir süreksizlik söz konusu olmaksızın pürüzsüzce yapıyorlardı. Dolayısıyla bu model hücrelerin radyal mesafeyi distal bir yüksek nokta ve açıya göre pürüzsüzce modulo 2π olarak ölçtükleri varsayımını temel alıyor.

Kutupsal koordinat modelinde epimorfik yenilenme verilerinin nasıl hesaba katılacağını belirlemek için, önce tamamlayıcı yenilenmeyle ilgili iki kural, distal dönüşüm için de bir özel kural önerildi:

1. **Kural** Eğer farklı radyal değerleri olan hücreler bitişirse hücre çoğalması uyarılacak ve eksik radyal değerler yerine konularak dinlenme halindeki gradyana ulaşılacaktır; bu durumda hücre çoğalması duracaktır.

2a Kuralı Eğer farklı açısal değerleri olan hücreler bitişirse hücre çoğal-

ması uyarılacak ve aradaki eksik açısal değerler yerine konularak dinlenme halindeki gradyana ulaşılacaktır.

2b Kuralı Bir 2π değerler çemberini dolanan iki açı yayı karşı karşıya gelmiş iki açısal değeri bitiştirdiğine göre, bir seçim kuralı olması gerekir. En basit kural aranın doldurulmasının *kısa* yay boyunca gerçekleştiğini öngören varsayımdır.

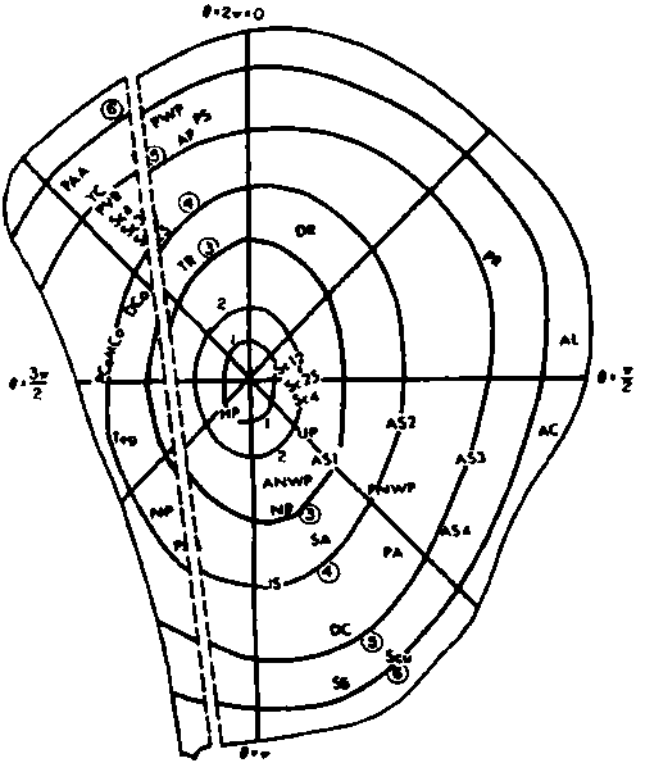
Özel **3. Kural** Tam çember kuralı: Eğer proksimal radyal düzeyde tam bir çember oluşturan açısal değerler ortaya çıkarılırsa, distal yenilenme gerçekleşir. Üçüncü kuralın neden özel olduğu daha sonra tartışılacak.

Kanat diskinin tamamlayıcı parçalarıyla duplikasyon ve yenilenmeyi 2a ve 2b kuralları açıklıyor. Şekil 14.7'de kanat diski üzerinde düz hatta yapılan tek bir kesikle dar bir anterior parça ve geniş bir posterior parça görülüyor. Ergin karnında kültürdeyken dar anterior parçanın katlanmasıyla kesik uçlar bir araya geliyor ve bu sayede ventral ve dorsal göğüs bölgeleri ve ventral ve dorsal kanat plakası bölgeleri birlikte iyileşiyor. Bu iyileşme sürecinde benzer radyal değerleri olduğu halde açısal değerleri birbirine ters olan hücreler karşı karşıya gelmiş oluyor. Bu süreksizlik hücre çoğalmasını uyarıyor ve kısa açısal yay boyunca açısal süreksizlik gideriliyor. Bu kısa açısal yay başlangıçtaki dar anterior parçada zaten var olan yay olduğu için, yeni hücrelerin konum değerleri orijinal anterior parçadakilerin ve parça kopyalarının ayna simetrik kopyası oluyor.

Geniş posterior parçanın kesik kenarındaki konum değerleriyle dar anterior parçanın kesik kenarındaki konum değerler *birbirinin aynı*. Geniş parçadaki yara benzer şekilde iyileşiyorsa posterior parçada bitişen konum değeri çiftlerinin, anterior parçada bitişenlerle aynı olması gerekir. Dolayısıyla, posterior parçanın kısa açısal yay boyunca tamamlanan konum değerlerinin anterior parçadakilerle aynı olması beklenecektir. Dolayısıyla, posterior parçada yenilenme gerçekleşecektir.

Kutupsal koordinat modeli bize daha genel bir sonuç veriyor. Bir gelişim alanında konum belirleyen koordinat sistemi hangisi olursa olsun, kesiğin iki kenarındaki konum değerleri birbirinin aynı olacaktır. Eğer iki parça benzer şekilde iyileşirse, aslında ikisinde de aynı konum değeri çiftleri bitişmiştir. Dolayısıyla, eğer bir sonraki örüntü düzenlemesine konum farklılıklarının difüzyon benzeri bir yoldan ortalamayla giderilmesi egemen olursa, her iki tamamlayıcı parçanın aynı yapı kümelerini yeniden oluşturması beklenecektir. Eğer bir parça kendini kopyalarsa, diğer tamamlayıcı parçada yenilenme gerçekleşmesi beklenecektir. Bir alandaki *tamamlayıcı parçaların tamamlayıcı davranışına ilişkin kestirim yaparken* bunun *koordinatsız bir nitelik* olacağını söyleyebiliriz; bunu doğrudan belirleyen de, yenilenmenin tek başına uyumsuz konum değerlerinin karşı karşıya gelmesi sonucunda gerçekleştiğine ilişkin varsayım.

Kutupsal model yüksek nokta çevresinde simetrik olduğu için, dar bir pos-



Şekil **14.7** *Kanat diskinin kutupsal koordinat modeli. Radyal değerler (1–6) diskin ortasındaki yüksek nokta temelinde ölçülüyor. θ açısı süreksizlik olmaksızın, modulo 2π olarak ölçülüyor. Yüksek noktaya göre anterior bölgede yapılan düz bir kesikle dar bir anterior parça ve geniş bir posterior parça oluşuyor. Yara kapanması sırasında birbirinin zıddı olan açısal değerler karşı karşıya geliyor, bu da dar parçanın duplikasyonuna ve geniş parçada yenilenme gerçekleşmesine yol açıyor. (Kauffman'dan alınmıştır; 1984b)*

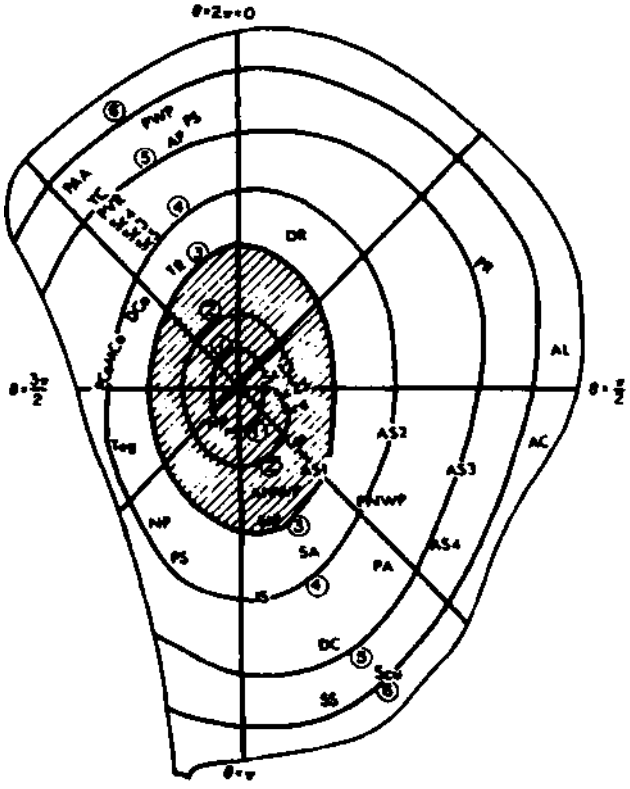
terior parça kendini kopyalayacak, tamamlayıcısında da yenilenme gerçekleşecektir. Aynı şekilde, her dörtte birlik parça kesik kenarlarını iyileştirip kopyasını çıkaracak, dörtte üçlük tamamlayıcısında da yenilenme gerçekleşecektir.

Eklemeli Yenilenme, Arayı Doldurma ve Dışbükey Kümeler

Eklemeli düzelme varsayımlarının temel özelliklerinden biri yalnızca bitişen değerler *arasında yer alan* konum değerlerinin yeniden oluşabilmesi. Bu kısıtlama her koordinat sisteminde kestirim sonuçlarında önemli bir yetersizliğe yol açıyor, çünkü bu kısıtlanma difüzyon benzeri bir yoldan süreksizliklerin giderilmesiyle *yalnızca* bitişen doku kenarlarının konum değerleri tarafından

belirlenen dışbükey kümedeki konum değerlerinin yeniden yaratılabileceğini düşündürüyor (Kauffman 1984b). Bu engel de, verileri açıklayabilmek için farklı koordinat sistemlerinin, basit difüzyon benzeri yollardan gerçekleşen düzelmelerin ötesinde, farklı özgül hücre davranışları gerektirebileceğini düşündürüyor.

Dışbükey küme ve beraberinde getirdiği sınırlılıklar kavramı kutupsal koordinat modelinde gösterilebilir. Radyal konumlar genellik kaybı olmaksızın, koni tarzındaki tepesi distal yüksek noktayı oluşturan bir radyal simetrik gradyan olarak düşünülebilir. Şekil 14.8'de distal yüksek nokta bölgesi, yani radyal gradyan tepe noktası çıkarılmış bir kanat diski gösteriliyor. Geriye kalan proksimal dış halkada yalnızca radyal gradyanın düşük değerleri var. Dolayısıyla, proksimal halkadaki doku kenarlarının bitişmemesi merkezi noktalara



Şekil **14.8** *Distal yüksek nokta bölgesi (taralı alan) çıkarılmış bir kanat diskinde kutupsal koordinat sistemi. Geriye kalan proksimal halkada eksik distal radyal değerler bulunmuyor. Bu da doku teması ve konum değerlerinin ortalanması yoluyla eksik değerlerin eklenemeyeceği anlamına geliyor. (Kauffman'dan alınmıştır; 1984b)*

ait eksik radyal tepenin difüzyon benzeri yoldan doldurulmasına neden olabilir. Kutupsal modelde sıfır noktasını (orijin) kapsayan bölge proksimal halkadaki konum değerleri arasında yer almaz. Bir başka ifadeyle, sıfır noktasını çevreleyen bölge proksimal halkanın kesik kenarlarında yer alan her konum değeri çiftinin ortalaması alınarak elde edilen bütün konum değerlerini kapsayan dışbükey kümede bulunmuyor. Bu da eğer "yüksek nokta" kesilip çıkarılırsa proksimal halkanın onu yenileyemeyeceği anlamına geliyor.

Bütün kutupsal koordinat modellerinde karşımıza çıkan bu özellik, konum süreksizliklerinin ortalanmasıyla distal tepenin yeniden oluşumunun mümkün olmadığını ve eksik tepenin yeniden yaratılabilmesi için konum süreksizliklerinin giderilmesi dışında özel bir kural gerektiğini ortaya koyuyor. Kutupsal model ilk kez formüle edilirken özel bir üçüncü kural olarak tam çember kuralı önerilmişti. Bu kurala göre proksimal düzeyde tam bir çember oluşturan açısal değerlerin ortaya çıkarılması eksik distal radyal değerlerin yenilenmesini mümkün kılıyordu. Bu kuralın temelindeki varsayımla, model güdük kalmış amfibi uzvunun distal dönüşüm geçirme ve proksimal güdük omuzdan distal bilek ve el yapılarını yenileme kapasitesini açıklıyor. Aynı kural bir proksimal kanat disk halkasından distal yenilenmeyi ve yüksek noktanın bulunduğu bölgenin kesilip çıkarılarak kültürü yapıldığında kendisini kopyalamasını da açıklıyor. Son olarak da, üçüncü kuralla sağ güdüğe bir sol el grefti yerleştirildiğinde, açısal değerlerde maksimum uyumsuzluk olan konumlarda şaşırtıcı bir şekilde iki adet fazladan uzuv gelişmesi de açıklanıyor. Bunun nedeni greft uygulamasıyla greftin radyal düzeyinde açısal değerlerden iki tam çember yaratılması. Bu çemberler distal dönüşüm geçiriyorlar ve alıcının el yöneliminde fazladan iki el ortaya çıkarıyorlar.

Kutupsal koordinat modeli en olumlu anlamıyla başarılı bir model oldu. Birçok deney yapılmasına fırsat sundu; bu deneylerin de yardımıyla örüntü yenilenmesi aydınlandığı gibi, sürecin makroskopik yasa benzeri nitelikleri anlaşıldı ve kaçınılmaz olarak modelin zayıf yanları ortaya çıktı.

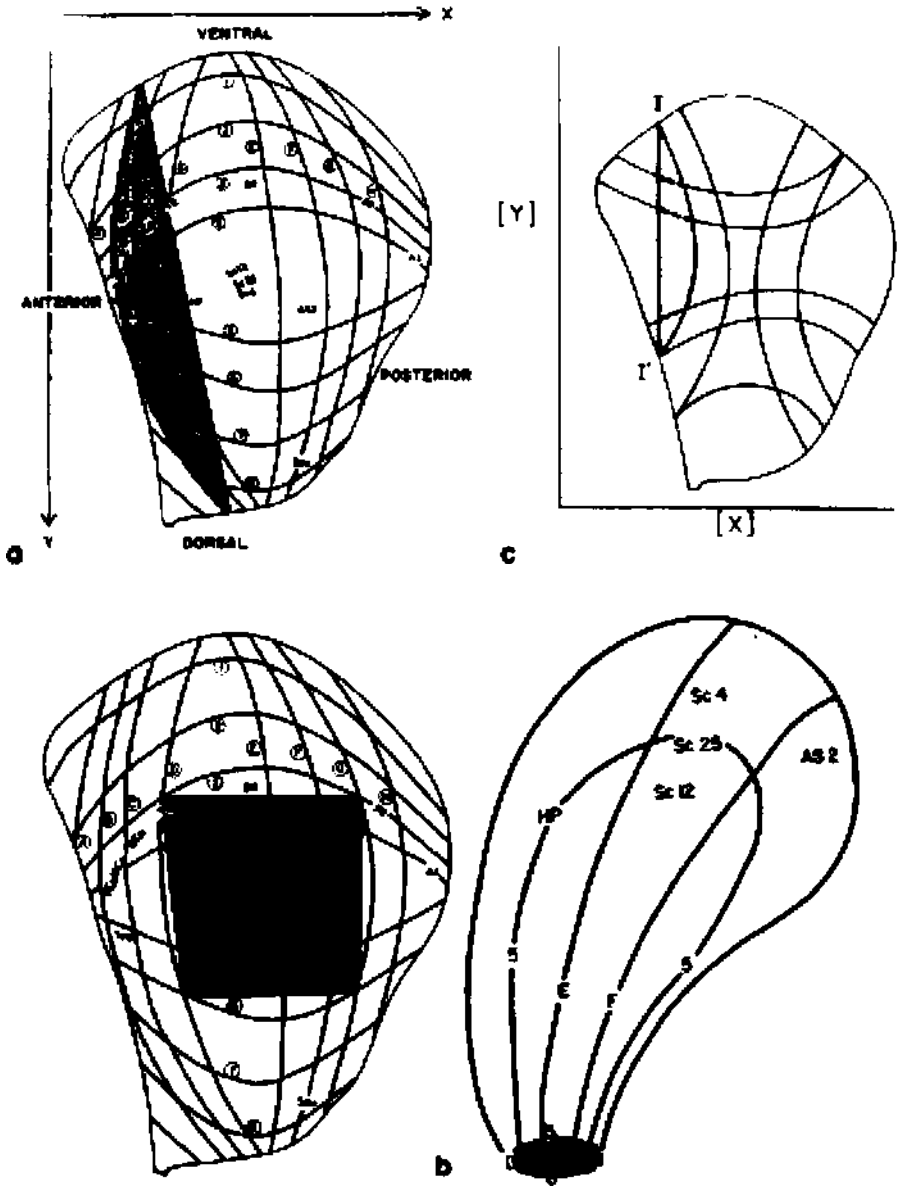
Dikkat ederseniz, özel üçüncü kural ya da onun herhangi bir değiştirilmiş şekli, konum değerlerinin difüzyon benzeri yoldan ortalanmasıyla eksik bir radyal gradyan tepesinin yenilenmesinin *ötesine* geçen bir özel mekanizma önermek anlamına geliyor. Böyle bir şey önermek hata sayılmaz, ama statüsünü netleştirmek gerekiyor. Birazdan Kartezyen ve küresel koordinat sistemlerinde distal yenilenmenin özel bir işlem gerektirmediğini göreceğiz. Dahası, eğer eksik gradyan değerlerini yeniden yaratmak için özel mekanizmalar varsa, o zaman bu mekanizmalar merkezi bir önem taşıyor: Bunlar başlangıçta konum gradyanlarının oluşmasında ve ardından örüntü düzenlemesinde rol oynuyor olabilirler. Önerilen özel mekanizma biçimi benimsenen koordinat sistemine bağlı olarak değişiyor. Ve farklı koordinat sistemleri örüntü oluşumuna ilişkin verileri açıklamak için, difüzyon benzeri ortalanmanın ötesinde farklı hücresel niteliklerin var olması gerektiğini düşündürüyor.

Çapraz Gradyanlar ya da Değiştirilmiş Kartezyen Koordinat Sistemi

Birbirlerinden bağımsız olarak bazı araştırmacılar epimorfik örüntü düzenlemesine ilişkin verileri göz önünde bulundurmak için Kartezyen koordinat modelinin değiştirilmiş bir biçimini önerdiler (Cummins ve Prothero 1978; Kauffman 1978, 1980; Kauffman ve Ling 1980; Winfree 1980,1984; Lewis 1981, 1982). Şekil 14.9*a*'da *Drosophila* kanat diskinde kabaca X ve Y kimyasallarının ortogonal tekdüze anteroposterior ve ventral–dorsal gradyanları görülüyor. Sabit konsantrasyon çizgileri disk üzerinde yüksek nokta yakınlarında simetrik olarak dışa doğru bükülüyor. Şekil 14.9*c*'de XY morfogen uzayında ya da doku özgüllüğü uzayında (TSS, tissue specificity space) XY enine gradyan "görüntüsü" temsil ediliyor (Winfree 1980.1984). Bu görüntü uzayında, sabit konsantrasyon çizgileri düz olarak gösteriliyor; böylece (*a*)'da dışbükey olan çizgi (*c*)'de düzleşiyor. Aynı şekilde, asıl kanat diskindeki düz bir kesik (*c*)'deki *içbükey* bir çizgiye denk düşüyor. Modelde kesik bir kanat diski parçasında birbirine komşu olmayan konum değerlerinin bitişmesiyle kesik kenarların iyileştiği ve X ve Y'deki süreksizliklerin basit difüzyonla giderildiği ve kesik kenar boyunca karşı karşıya gelen XY çiftlerinin sınır oluşturduğu dışbükey bir alanın dolduğu varsayılıyor. Şekil 14.9*a* ve 14.9*c*'de gösterildiği gibi, disk üzerindeki sabit X ve Y konsantrasyon çizgilerinin bükülmesi, tek bir düz kesikle ayrılan geniş posterior parçadaki yeni hücrelerde oluşan X ve Y süreksizliklerinin difüzyonla giderilmesi sonucunda taralı dışbükey alanın doldurulacağı ve kesik kenarda en önde yer alan değere kadar anterior doğrultuda *yenilenme* gerçekleşeceği anlamına geliyor. Tamamlayıcı anterior parça uyumsuz değer çiftlerini bitiştiriyor ve en önde yer alan aynı değere doğru kendini kopyalıyor.

X ve Y konsantrasyonlarının yüksek nokta yakınlarında simetrik olarak dışbükey doğrultuda bükülmesi yenilenme doğrultusunun tersine dönmesini güvence altına alıyor. Düz bir kesikte geniş bir anterior parça posterior doğrultuda yenilenme gerçekleştirecek, onun anterior tamamlayıcı parçası ise kendini kopyalayacaktır. Aynı şekilde, kesik kenarlarını bitiştiren her dörtte birlik parça kendini kopyalayacak, geriye kalan dörtte üçlük tamamlayıcı da yenilenme gerçekleştirecektir. Dolayısıyla, çapraz gradyanlı bir Kartezyen modelde, yüksek noktanın hücrelerin konum ölçümüne dayanak yaptıkları özel bir lokus olması gerekmeksizin yenilenme doğrultusunun yüksek nokta yakınlarında tersine dönmesi mümkün olabiliyor.

Yine dikkat ederseniz distal yenilenme süreci süreksizliklerin basit difüzyon benzeri yoldan giderilmesinin doğrudan bir sonucu. Şekil 14.9*b*'de gösterildiği gibi, yüksek noktanın çıkarılması durumunda geriye bir proksimal halka kalıyor. Yara iyileşmesinde dairesel kesik kenardaki dokular bitiştiği için X ve Y konsantrasyon gradyanlarında süreksizlikler oluşuyor. Distal yüksek nokta bölgesi proksimal halkadan başlayan difüzyon yoluyla süreksizliklerin gide-



Şekil **14.9** *(a) İki tekdüze gradyanın kanat diski üzerindeki konsantrasyon profillerinin gösterildiği Kartezyen koordinat sistemi. Y kimyasalının konsantrasyon düzeyleri 1–8 arasında artıyor; X kimyasalının konsantrasyon düzeyleri de A–H arasında artıyor. Düz bir kesikle geniş bir posterior parça yaratılıyor ve bu parça kesik kenarın zıt uçlarını bitiştirecek şekilde ikiye katlanarak iyileşiyor. Bu kesikte böyle bir katlanma Y değerlerinde süreksizliğe yol açıyor, ama X değerlerinde kesinti olmuyor. Sabit konsantrasyon çizgilerinin (izokonlar) dışbükeyliği X ve Y konsantrasyonlarındaki süreksizliklerin basit*

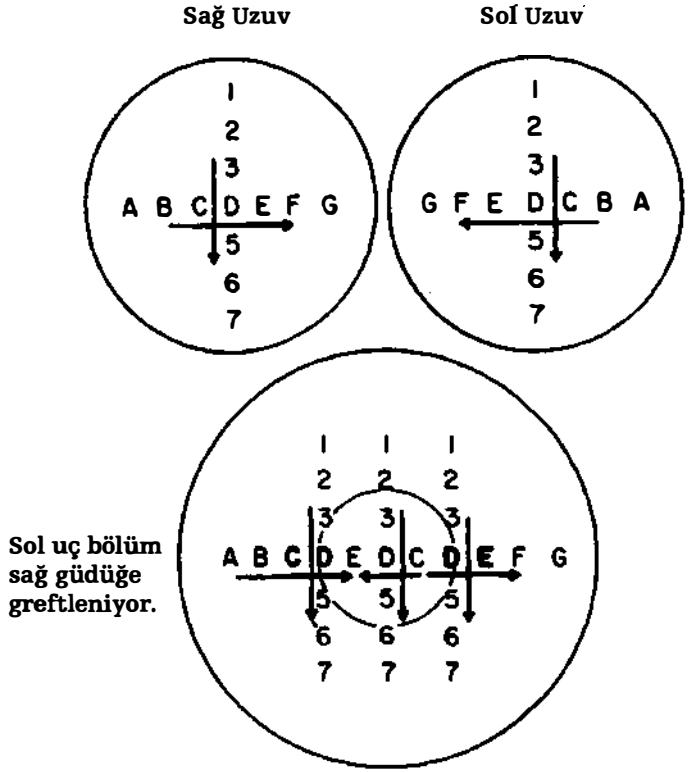
rilmesiyle ulaşılan dışbükey kümede yer aldığı için, bu nokta yenileniyor. Aynı şekilde, yüksek nokta bölgesinin kendisi de büzgülü kapanmayla iyileşiyor ve kendini kopyalıyor. Aynı argümanla, güdük bir amfibi uzvunda proksimal omuz güdüğünden yenilenmeyle distal bilek ve el oluşacak, ama distal parçadaki parmaklar bir konağın gövdesine implante edilirse kesik bilek yüzeyinden yenilenme gerçekleşecek ve distal yenilenmeyle implante edilmiş elin ayna simetrik görüntüsünde ikinci bir el oluşacaktır.

difüzyonla giderilmesi sayesinde yenilenmenin posterior parçanın kesik kenarı boyunca (benekli alanda) yayılan en ön bölgedeki X izokonuna (B) doğru ilerlemesini güvence altına alıyor. Bunun gibi, daha küçük olan anterior parça da aynı şekilde iyileşiyor ve B izokonuna doğru kendini kopyalıyor. X ve Y izokonlarının yaklaşık bir merkezi bölgedeki simetrik dışbükeyliği, bu bölgede olması beklenen bir yüksek nokta civarında yenilenme polaritesinin değişeceğine işaret ediyor. (b) Merkezdeki yüksek nokta bölgesinin çıkarılması dıştaki proksimal halkadan örüntü yenilenmesine yol açarken, kesik kenar çevresindeki konum değerlerinin büzgülü kapanmayla bitişmesi sürecinde merkezi bölgeden duplikasyon gerçekleşiyor ve süreksizliklerin difüzyonla giderilmesi sayesinde eksik distal konum değerleri yeniden yaratılıyor. (c) Kanat diski üzerinde her bir noktaya X ve Y kimyasallarının benzersiz bir konsantrasyonunu atayan doku özgüllüğü uzayı (TSS, tissue specificity space). İçbükey çizgiler (a) kanat diski üzerindeki düz kesiklerin XY morfogen uzayında ya da TSS'deki görünümüne denk düşüyor. Disk üzerinde I'den I''ye doğru tek bir düz kesik TSS'de I'den I''ye uzanan içbükey bir yaya denk düşüyor. Yara iyileşmesi sırasında posterior parçadaki yara kenarının bitişmesi konum süreksizliklerine yol açıyor, ama bunlar kesik kenarla sınırlanan alanın difüzyonla doldurulması, bunun sonucunda da yenilenmiş bir dışbükey alanın (taralı alan) oluşmasıyla gideriliyor. Benzer şekilde iyileşen anterior parçada da aynı konum değeri kümeleri bitişiyor ve taralı alanın düz kenarına kadar kendini kopyalıyor. (Winfree'den alınmıştır; 1984)

Son olarak da distal sol uzvun proksimal sağ güdüğe greftlenmesi sonucunda alıcının el yönelimine sahip olan fazladan iki uzvun oluştuğu şaşırtıcı gözlem de basit çapraz gradyan modeliyle açıklanabiliyor. (Şekil 14.10).

Yorum

Aslında *x* ve *y* eksenlerinin tam olarak birbirine dik olması anlamında gerçek bir Kartezyen model olması gerekmeyen bu modelin analizi epimorfik örüntü



Şekil **14.10** *Sol ve sağ uzuvda X ve Y kimyasal konsantrasyonlarına ait anteroposterior ve dorsoventral Kartezyen koordinatların şematik görünümünün bir düzleme yansıtılmış izdüşümü. İki değişkenin orta değerlerinin (4,D) konumu uzvun distal ucuna denk düşüyor. Sol distal uzvun sağ proksimal güdüğe greftlenmesi X ve Y süreksizliklerinin (CD ve DE) giderilmesini sağlıyor ve alıcı ekseniyle greft ekseninin maksimum uyumsuz oldukları noktalarda proksimal güdüğün el yönelimine sahip olan fazladan iki distal uzuv oluşmasına yol açıyor. (Kauffman'dan alınmıştır; 1984b)*

düzenlemesine ilişkin yukarıda sözü edilen fenomenlerin büyük çoğunluğunu açıklayabiliyor. Bunun için *öncesinden çapraz morfogen gradyanların var olduğunu* varsaymak ve birbiriyle uyumsuz konum değerlerinin karşı karşıya gelmesiyle uyarılan bir difüzyonla gradyan süreksizliklerinin ortalanıp erişilebilen dışbükey gradyan değerlerinin yerine konulacağını öngörmek tek başına yeterli. Böylece son derece basit bir varsayımlar kümesi bize uygun bir uzaysal sırayla yenilenmeyi, duplikasyonu ve bir gelişim alanındaki tamamlayıcı parçaların yenilenmesini, hatta fazladan uzuv oluşumu gibi olağandışı bir gelişmeyi açıklayabiliyor. Tek gereken benzersiz iki boyutlu konum bilgisi ve ortalama işlemi.

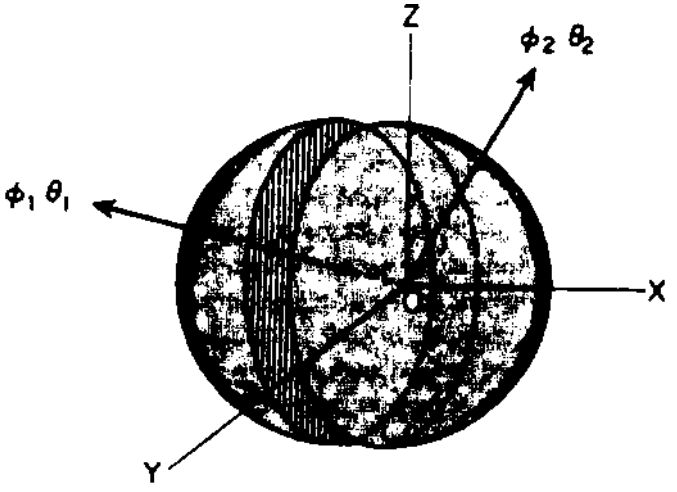
Ama şimdiye kadar ele alınan fenomenler hamam böceğinden, semendere ve *Drosophila*'ya kadar birbirinden çok farklı organizmalarda gerçekleşiyor. Bu geniş kapsamlılık bütün bu organizmalarda konum bilgisine benzeri moleküler sistemlerin aracılık ettiği anlamına mı geliyor? Bu böyle olsa müthiş olurdu. Ama çok daha büyük bir olasılıkla farklı moleküler mekanizmalar süreksizlikleri giderebilen ölçek morfogenleri *gibi* davranıyor. Nitekim, içimden bu yaygın yenilenme niteliklerinin doku örgütlenmesinin *yasa benzeri, neredeyse evrensel, makroskopik* özellikleri olduğunu söyleme isteği geliyor (uzayda hücre farklılaşmasının eşgüdümünü sağlamak üzere hücreler arasında etkinlik göstermesi mümkün olan o kadar çok mekanizmayı ilgilendiren öylesine basit bir şeyden söz ediyorum ki buna neredeyse evrensel diyorum). Zaten ikinci bölümde ve bu bölümün önceki kısımlarında ele aldığımız genetik düzenleyici sistemler, bu gibi sistemlerin dağarcığında genellikle çok sayıda hücre tipi bulunduğunu ve hücreler arasında hemen her türlü etkileşimin mümkün olması nedeniyle lokal indükleyici etkileşimlerin farklı uzaysal konumlarda farklı hücre tipleri yaratacağını gösteriyor. Hücreden hücreye geçen mikro hormonların varlığı neredeyse kaçınılmaz. Üzerinde çok durduğumuz bir mikro hormon olan morfogeni ele alalım, onun hücreler arasında iletişim kurduğunu varsayalım; kademeli düzeylerle karşılaşmamız neredeyse kaçınılmaz. Eğer farklı genler bir mikro hormonun farklı eşik değerlerine yanıt veriyorsa, farklı düzeyler farklı hücrelerde farklı yanıtlara neden olacaktır. Birbirinden uzakta olan hücreleri bitiştirin, bu gradyan farklılıkları giderilecek ve hikaye kendi yolunda ilerleyecektir. Uzayda düzen oluşumunun bu kısmı adeta elimizin altında.

Küresel Koordinat Modeli

Ele alacağımız son model Russell (1978) tarafından önerilen ve üç ortogonal gradyanla bir doku özgüllüğü uzayı oluşturulan küresel bir koordinat sistemi. Dokudaki konum yeryüzündeki enlem ve boylam açılarına denk düşen bir katı açıyla (ϕ ve θ) belirleniyor. Her bir konum değeri sıfır noktasından başlayan ve sabit bir *x*:*y*:*z* oranı olan benzersiz bir ışınla ifade ediliyor. Bu durumda her bir ışın *xyz* uzayında eşdeğer konum değerlerine sahip bir *doğru* oluyor. Boylam

açısı ⊠ ekvator düzleminde *x* ile *y* oranıyla tanımlanıyor; enlem açısı ⊠ ise ya *x:z* ya da *y:z* oranıyla tanımlanıyor. İki boyutlu bir dokunun *xyz* uzayındaki görüntüsü de, normalde fiziksel doku üzerinde yer almayan, *xyz* sıfır noktasından başlayan bir katı açı ışınları kümesi tarafından delinen iki boyutlu küresel bir yüzey şeklini alıyor (Şekil 14.11).

Küresel koordinat modeli temelinde yalnızca süreksizliklerin difüzyonla giderilmesi kavramı olan verilerin neredeyse tamamını açıklayabilir. Kanat diskinde bunu gözümüzde canlandırmanın en kolay yolu topolojik açıdan bu diskin peripodyal membranla desteklenen neredeyse küresel bir yüzeyden (asıl disk) oluştuğunu hatırlamak. (Kürede trake tüpünün girdiği bir delik var, ama teori açısından bu ayrıntının önemi yok.) Bu küresel doku yüzeyinin *xyz* uzayında, yüzey sıfır noktasını çevreleyecek şekilde yuvalandığını düşünelim. Bu durumda her bir katı açı ışını bu görüntünün iki boyutlu kapalı yüzeyini bir kez delerek (Şekil 14.11) ϕ ve θ konum açılarını belirleyecektir. Şimdi de kanat diskinden dar bir anterior parçanın kesilip kültürünün yapıldığını varsayalım. Kesik kenar büzülerek yarayı kapatacak ve iyileşecektir. Daha sonra yara bölge-



Şekil **14.11** *Russell'ın (1978) küresel koordinat modeli. Modeldeki x, y ve z değişkenleri ortogonal gradyanlar. Konum sıfır noktasına göre x:y:z oranlarıyla belirleniyor. Oranların her biri benzersiz bir katı açı ($\phi\theta$) oluşturan bir ışında temsil ediliyor. Şekilde küresel bir yüzey (noktalı bölge) oluşturan bir disk görülüyor; diskin anterior parçası kesilerek çıkarılmış. Anterior parçadaki yara iyileşmesiyle şekle yeni bir xyz yüzeyi ekleniyor (paralel doğrular). Işınlar ($\phi\theta$) anterior parçanın her iki yüzeyini de deliyor, bunun sonucunda da anterior parça kendini kopyalıyor. Posterior parça da aynı yeni xyz yüzeyini oluşturuyor ve yenileme gerçekleştiriyor. (Kauffman'dan alınmıştır; 1984b)*

sindeki yeni hücrelerde X, Y ve Z süreksizliklerinin giderilmesiyle *xyz* uzayında *ikinci bir yüzey* oluşacak ve bu yüzeyin kenarları başlangıçtaki anterior parça görüntüsüyle birleşecektir (Şekil 14.11). Sıfır noktasından başlayan ışınlar hem yeni yüzeyi hem de ilk yüzeyi delecek, böylece dar parça bütünüyle kendini kopyalayacaktır. Geniş posterior parçadaki yara da aynı şekilde iyileşecek, bunun sonucunda da yara çevresindeki yeni hücrelerle *xyz* uzayında aynı yeni görüntü yüzeyi oluşacaktır. Bu hücreler de anterior parçayı delen ışınlarla delinecek, böylece posterior parçada eksik yenilenme bütünüyle tamamlanacaktır.

Bu, küre şeklinde simetrik bir model. Dolayısıyla, geniş tamamlayıcılar yenileme gerçekleştirirken, dar anterior, posterior, ventral ya da dorsal parçalar kendilerini kopyaladıkları gibi, yüksek noktayı kapsayan bir distal parça da büzülerek kapanıp yara bölgesinde ikinci bir görüntü yüzeyi oluşturuyor. Yüksek nokta bölgesini delen ışınlar bu ikinci yüzeyi de deliyorlar, dolayısıyla yüksek noktanın da kopyası oluşuyor. Aynı şekilde, proksimal halka distal doğrultuda yenilenme gerçekleştiriyor. Son olarak da bu kültürü yapılan proksimal yay ile orantılı distal yenilenmeyi ve fazladan uzuv olaylarını doğrudan açıklayan bir model.

Küresel koordinat modeli çok zarif bir model. Nitekim bu bölümde daha sonra bu modelin dört renk tekeri modeli adı verilen tipine geri döneceğim ve embriyonun anteroposterior ekseni boyunca dizilen başlıca vücut planı öğelerinde silinmelere ve ayna simetrik kendini kopyalamalara neden olan bazı mutantları açıklamaya çalışacağım. Bununla birlikte, Russell'ın çabası ne kadar zarif olursa olsun, kutupsal ve Kartezyen modellerin karşılaştığı başarısızlıktan o da kaçınamıyor: Süreksizliklerin giderilmesinde tek başına difüzyonu temel aldığınızda bütün verileri açıklayamıyorsunuz.

Konum Süreksizliklerini Gidermede Basit Difüzyon Benzeri Düzeltmelerin Yetersizliği

Yukarıda betimlenen yasa benzeri davranışlarda önceden morfogen gradyanların var olduğu temel alınıyor. Bu gibi hipotetik uzaysal homojenlik eksikliklerinin, gelişim sürecindeki bazı durumlardan kaynaklanması gerekir. Dolayısıyla, tek başına difüzyonla süreksizliklerin giderilmesini temel alan teorik yaklaşımların yeterli olması mümkün değil. Bununla birlikte, kendimize tek başına örüntü yenilenmesinin bu basit bakış açısının yetersizliğini gösteren kanıt sayılıp sayılamayacağını sormamızda yarar var. Ve bu soruya rahatlıkla "evet" yanıtı verebiliriz. Bu modellerin doğrudan bir sonucu aynı gelişim alana ait birbirini tamamlayan bütün iki parçaların *aynı* yeni örüntü öğelerini yenilemesinin zorunlu kılmaları. Eğer parçalardan biri yenileme gerçekleştiriyorsa diğerinin de kendini kopyalaması gerekiyor. Bu koordinattan bağımsız bir sonuç ve temelinde yenilenmeyi yalnızca yara kenarında birbiriyle bitişen konum değerleri kümesinin yönettiği varsayımı yatıyor. Tek bir kesik her iki parça

üzerinde aynı konum değerlerini açığa çıkardığı için, her ikisi de aynı dışbükey olanaklar kümesinden yararlanacaktır. Bu da tek başına konum süreksizliklerini giderme yoluyla her iki parçanın *eksik bütün örüntü öğelerini* yenilemesinin imkansız olduğunu gösteriyor. Somutlarsak, kendini kopyalayan parçanın da yenilenmemesi gerekir.

Bununla birlikte, uzun süreli kültür yapılan bazı deneylerde normalde yalnızca kendini kopyalayan küçük disk parçalarıyla aslında tam yenilenme sağlamanın mümkün olduğu kanıtlandı. Örneğin, kendi laboratuvarımızdaki sonuçlarda normalde kendini kopyalayan bazı dar anterior kanat diski parçalarının, posterior kanat diski kenarına kadar örüntü öğelerini yenileyebildiği görüldü (Kauffman ve Ling 1980). Bunun gibi, Karpen ve Schubiger (1981) ve Schubiger ve Karpen (1981) da bacak diskinin normalde kendini kopyalayan küçük parçalarının bütün bir bacağı yenileyebildiğini ortaya koydular! Slack ve Savage (1978) tarafından da farklı bir sistemde benzeri sonuçlar bildirildi.

Örüntü yenilenmesinde basitçe konum süreksizliklerinin giderilmesinin ötesine geçen süreçlerin söz konusu olduğunu gösteren bu kritik sonuçlar, kaçınılmaz bir biçimde bizi her şeyden önce konum gradyanlarını *oluşturabilen* süreçlerin neler olabileceğini sormaya yöneltiyor. Böyle süreçlerin örüntü yenilenmesi sırasında, basit difüzyonla süreksizlikleri giderme yoluyla erişilebilen dışbükey kümede yer almayan eksik gradyan doruklarını ya da vadilerini yeniden yaratabilmesi gerekiyor. Bu sorular bizi Alan Turing'in (1952) güzel fikirlerine ve *yitirgen yapılar* konusuna götürüyor (Nicolis ve Prigogine 1977).

Konum Bilgisi Kavramının Kısa Eleştirisi

Uzaysal örüntülerin kendiliğinden oluşması üzerine düşünme yollarını ele almaya başlamadan önce durup konum bilgisine ilişkin temel fikirleri yeniden gözden geçirmekte yarar var. Bu fikir özünde bir hücrenin değerlendirdiği konum bilgisiyle hücrenin daha sonra bu bilgi hakkında yaptığı *yorum* arasında kesin bir ayrım yapıyor ve ikincinin onun ne tür bir hücre olduğunu yansıttığını gösteriyor. Dahası, soyut bir fikir olarak konum bilgisi, bilgiyi taşıyan moleküler değişkenlerin uzaydaki profilleriyle daha sonra beliren örüntüler arasında ilişki olmasını zorunlu kılmıyor. Bu durumda bir konum bilgisi sistemi bir doku tarafından kırmızı, beyaz ve mavi üç sıra hücreyi yan yana dizip Fransız bayrağını oluşturmakta kullanılabilir, ama aynı bilgiyi Jackson Pollack karmaşıklığında bir Wolpert tarzı bayrak oluşturmak üzere yeniden yorumlamak da mümkün olabilir. Bunu engelleyecek herhangi bir şey yok. Bu son derece idealize edilmiş model birbirinden hayli farklı iki doğrultuda gevşetilebilir. Birinci olarak, var olduklarını varsaydığımız morfogenlerin uzaydaki gerçek profillerini oluşturan tepeler ve vadilerle örüntü oluşumunun gerçekleştiği dokunun geometrisi arasında doğal bir ilişki olduğu, hatta bu geometrinin gelişmesine onların yön verdiği söylenebilir. Bu da, morfogenlerin uzayda ve zamanda bek-

lenen dağılımının ortaya çıkacak morfolojik örüntüleri önceden haber verdiği teoriler araştırabileceğimiz anlamına geliyor. Nitekim bu yaklaşım bir bakıma Stern'in (1968) daha önceki örüntü öncülü kavramına bir geri dönüş demek. Bu olanakları sonraki kısımlarda ele alacağız.

İkinci doğrultuda gerek örüntü öncülü kavramının gerekse sonraki-gün konum bilgisi teorisinin, konum bilgisi değerlendirmesiyle ardından bu bilginin hücre tarafından yorumlanması arasında kavramsal bir ayrıma dayandırılmasının temelde sorunlu olduğu dile getiriliyor ve hücre tarafından yapılan yorumun geri bildirimle bu bilgiyi değiştirme olanağının bütünüyle göz ardı edilmesi eleştiriliyor. Oysa, uzaysal düzen oluşumunda rolü olan zincirleme indüksiyon olayları ve karşılıklı indüksiyonlar konularındaki bilgilerimiz bu olayların hiç de seyrek olmadığını, hatta hayli yaygın olduğunu gösteriyor. İki boyutlu dokuda ifade edilen ve hücreler arasında bir gen ürünü alt grubu değiş tokuş edilen genom düzenleyici Boole sistemi modellerinde, uzayda indüksiyona bağımlı hücre tipi düzeninin belirmesinin neredeyse kaçınılmaz olduğunu görmüştük. Bu gibi durumları betimlerken konum haritalarıyla bu haritaların bağımsız yorumu arasına keskin bir sınır çekmenin doğal bir yaklaşım olduğu hiç de açık değil. Tersine, "dokunun" bütünü uzayda heterojen bir dağılım gösteriyor ve şu ya da bu ölçüde düzenli bir çekici örüntü oluşturuyor; böylece ortaya çıkan hücre tiplerinin değiş tokuş ettiği lokal mikro hormonlardaki değişiklikler sonucunda da lokal bir konum haritası oluşuyor. Bu konuyu daha sonra yeniden ele alacağız. Şimdilik, bütün hücreleri birbirinin aynı olan bir dokuyu ele aldığımızı varsayalım. Bu hücrelerin birbirlerinden farklılaşarak uzayda bir örüntü oluşturmaları nasıl mümkün olabilir?

KENDİLİĞİNDEN UZAYSAL ÖRÜNTÜ OLUŞUMU: TURING MODELLERİ

İkinci Dünya Savaşı sırasında Alman komuta merkezinin çok gizli şifrelerinin çözülmesine yardım eden ve Turing makinesiyle algoritmaların mantıksal gereksinimlerini analiz ederek modern bilgisayarların temelini atan Alan Turing, aynı zamanda organizmalarda örüntü oluşumunun başlamasına ilişkin temel bir fikir de geliştirmişti (Turing 1952). Burada onun modelini olduğu gibi ayrıntılandırmak yerine, birçok kişinin zihninde yeniden oluşan ve çok sayıda problemi çözmede kullanılan temel fikirlerini ele alacağım.

Turing basit bir soru soruyordu. Eğer organizma tek bir hücreden başlıyor ve çoğalarak hepsi birbirinin aynı olan bir hücre kütlesi oluşturuyorsa, nasıl oluyor da bu hücreler birbirlerinden farklılaşabiliyor ve uzayda düzenli örüntüler oluşturabiliyor? Turing'in bilmediği biyolojik açıdan mantıklı iki yanıt var ve bunlar gerçek yaşamda da gözlemleniyor. Birincisi yumurtanın özgül bölgelerinde özel işlevleri olan moleküller önceden paketlenmiş olabilir ve bölünme sırasında özgül yavru hücrelere dağıtımında farklı hücrelere farklı

kritik molekül alt grupları düşmüş olabilir. Bu fenomenin örneklerinden biri yumuşakçalar; bu canlılarda yumurtadaki kutup lobunun içerdiği materyal daha sonra hücrelerdeki varlığıyla onların farklı yönlerde gelişmesini yönetiyor (Dohmen ve Verdonk 1979). Turing'in sorusuna verilen bu ilk yanıtla ilişkili olarak, hücre bölünmesi sırasında hücredeki materyalin yavru hücrelere dağıtımının eşit olmayabileceği, rastgele ya da rastgele olmayan bu dağıtım sonucunda da hücrelerin farklı gelişim süreçleri yaşayacakları varsayılabilir. *Caenorhabditis elegans* gibi organizmalarda böyle eşit olmayan bir paylaşımın geçerli olduğu düşünülüyor.

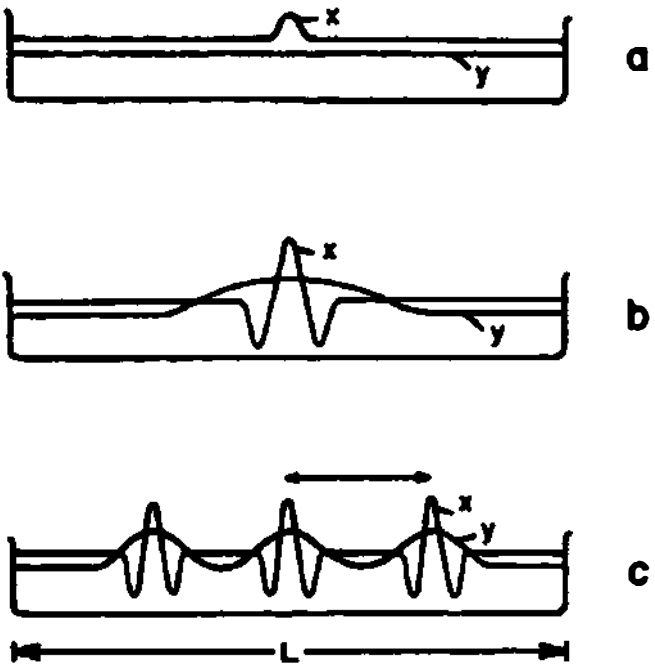
Turing en kötü olasılığı hayal etmek ve uzayda örüntü oluşumunun kendiliğinden ortaya çıkabileceğini göstermek istiyordu. Bunun için hepsi bütünüyle birbirinin aynı hücrelerden oluşan bir halka düşünelim ve hücrelerin halkada sol ve sağ taraflarındaki komşularıyla bağlantılı olduklarını varsayalım. Bu bütünsel kimliğin –halka hücrelerinin hepsinde tam bir uzaysal kimyasal hal homojenliğinin– *kendiliğinden* kırılmasına yol açacak ve halka çevresinde maksimum ve minimum kimyasal konsantrasyonu olan örüntülerinin ortaya çıkmasını sağlayacak bir mekanizma hayal edilebilir miydi?

Turing bunu hayal edebiliyordu. Başlangıçtaki tekdüze bir dağılımdan heterojen kimyasal örüntüler oluşan bir model geliştirdi. İki önemli kimyasal içeren bir kimyasal sistem tasarladı. Özetlersek, X adını verebileceğimiz bir kimyasal belli bir öncül molekülden kendisinin otokatalizini gerçekleştiriyordu. X ayrıca ikinci Y kimyasalını da katalize ediyordu. Buna karşılık Y kimyasalı X'in oluşumunu *inhibe ettiği* gibi Y'nin oluşumunu da *inhibe ediyordu.* Gierer ve Meinhardt (1972) ve Meinhardt ve Gierer (1974) mantıklı bir adlandırmayla X'i "aktivatör", Y'yi ise "inhibitör" olarak nitelendirdiler.

Diğer bir fikirde de dokuya hem X'in hem de Y'nin yayılabileceği, ama inhibitör Y'nin Aktivatör X'ten daha hızlı bir yayılım gösterebileceği öneriliyordu. Konuyu kalitatif ele alarak, X ve Y'yi ve onların öncülü ve ürünü olan molekülleri birbiriyle bağlantılandıran kimyasal reaksiyon ve difüzyon sisteminin bütününün zaman içinde homojen bir uzaysal kalıcı halde olduğunu varsayalım. Böyle bir kimyasal sistem bir petri kutusuna yerleştirilse (Şekil 14.12), X ve Y'nin konsantrasyonları petri kutusunun her yerinde sabitlenecek ve zaman içinde değişmeyecektir. Termodinamik denge böyle bir hal oluşturuyor elbette. Ünlü Liesegang halkaları gibi çökelti örüntüleri olmadığı sürece, böyle bir denge halinde herhangi bir örüntü belirmeyecektir (Nicolis ve Prigogine 1977). Dolayısıyla, kafamızda kimyasal sistemin termodinamik dengeden uzaklaştığı bir durumu canlandırmamız gerekiyor; örneğin X ve Y'nin öncüllerinin konsantrasyonlarının ürünlerinden ve beklenen öncül/ürün denge oranından daha yüksek olduğunu düşünelim. Böyle bir sistemin termodinamik dengeden sürekli uzak kalması, onun madde, enerji ya da her ikisi açısından açık bir sistem olduğu anlamına geleceği gibi, böyle bir sistemde düzenli kimyasal örüntülerin oluşmasına da imkan verecektir; bunu daha sonra göreceğiz. Bu gibi sistemler

madde ve enerji akışına açık oldukları ve sürekli enerji harcadıkları için, bunlara *yitirgen sistemler* adı veriliyor (Nicolis ve Prigogine 1977). Bu sistemlerde "kendiliğinden" uzaysal düzenli örüntüler oluşmaya başlayabiliyor.

Şimdi de, uzaysal homojen dağılım ufak bir tedirgenmeye maruz kalırsa böyle bir sistemde simetrinin bozulacağını ve makroskopik bir örüntü oluşacağını anlamamız gerekiyor. Petri kutusunun özgül bir noktasına fazladan birkaç X molekülü eklediğimizi varsayalım (Şekil 14.12*a*). X kendi otokatalizini gerçekleştirdiğine göre, molekül eklenmesi kalıcı hal düzeyinin üzerinde lokal bir X tepe noktası oluşmasına yol açacaktır. Öte yandan, X Y'nin sentezini de katalize ettiği için, petri kutusunun aynı noktasında bir de lokal Y tepe noktası oluşacaktır. Şimdi de kritik önem taşıyan ilk fikre geliyoruz: X



Şekil 14.12 Turing kararsızlığının başlaması. (a) X aktivatöründe uzaysal homojen kalıcı hal düzeyinin üzerine çıkan lokal bir artış X'in konsantrasyonunda otokatalitik bir artışa ve inhibitör Y'nin konsantrasyonunda artışa yol açıyor. (b) İnhibitörün difüzyonu aktivatörünkinden daha kolay olduğu için, Y'nin X'e oranı tepe noktasında düşük, Y'nin otokatalitik X birikimini inhibe ettiği yan kanatlarda ise yüksek olacaktır. (c) İlk tepe noktasından yeterince uzak olan ve difüzyon inhibisyonunun yayılım aralığının dışında kalan yerlerde başka tepe noktaları oluşabilir. Böylece, sistemde tepeler arasında doğal bir "dalga boyu" yayılacaktır.

molekülünün difüzyonu Y'ninkinden daha zor. Dolayısıyla, kısa bir süre sonra X'in konsantrasyonu ilk başta X moleküllerinin eklendiği nokta çevresinde dar bir tepe olarak kalırken, Y'nin konsantrasyonu merkezi aynı nokta olmak üzere daha yassı ve daha geniş bir tepe /oluşturacaktır (Şekil 14.12*b*). Sonuç olarak, merkezde X'in düzeyi Y'ninkinden daha yüksek, yanlarda ise X'in konsantrasyonu Y'ninkinden daha düşük olur. X kendisinin ve Y'nin oluşumunu katalize ettiğine, buna karşılık Y kendisinin ve X'in oluşumunu inhibe ettiğine göre, tepenin merkezinde X baskın olmaya ve X ve Y konsantrasyonları artmaya devam edebilirken, iki yan kanatta Y baskın olabilir ve X'in ve Y'nin sentezini inhibe ederek konsantrasyonlarının düşmesine yol açabilir. Böylece lokal bir X ve Y konsantrasyonu tepesi oluşabilir ve yan kanatların yakınlarında benzeri tepelerin oluşmasını *baskılayabilir*. Kuşkusuz bu lokal tepeden yeterince uzak bir noktada X'e göre Y'nin daha fazla olmasına bağlı inhibitör etki zayıflayacak ve ikinci bir tepenin ortaya çıkması mümkün olacaktır. Bu ikinci tepenin oluşması bizi kritik önem taşıyan bir sonraki fikre götürüyor: Böyle bir sistemde oluşacak tepeler arasında *doğal bir en kısa mesafe ya da "dalga boyu"* olması gerekiyor. Dolayısıyla, sezgilerimizle halka oluşturan hücreleri kapsayan böyle bir sistemde X ve Y konsantrasyonlarının belli aralıklarla tepe ya da çukurlar oluşmasının mümkün olduğu sonucuna varabiliriz (Şekil 14.12*c*). İşte Turing'in fikrinin özünü de bu oluşturuyor.

Matematiksel Analysis

Devam etmeden önce, bu modeller sınıfının temelinde yatan fikirleri anlamamız gerekiyor. Model olarak iki kimyasal bileşeni (X ve Y) olan bir biyokimyasal sistemimiz olduğunu varsayalım; bu kimyasalların *r* konumunda ve *t* zamanındaki konsantrasyonları $X(r,t)$ ve $Y(r,t)$ olsun; iki bileşen uzaysal etkinlik bölgelerinin her bir noktasında $f(X, Y)$ ve $g(X, Y)$ hızıyla sentez edilsin ve yıkılsın ve bütün dokuya yayılabilsin. Bu sistemin kısmi diferansiyel denkleri şöyle olacaktır:

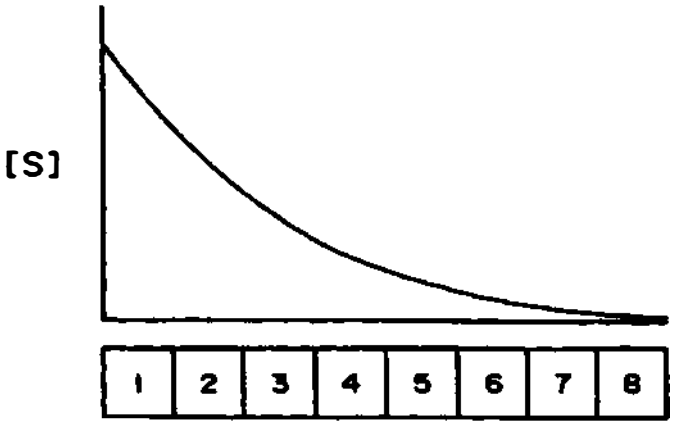
$$\delta X/\delta t = f(X, Y) + D_X \nabla^2 X \qquad (14.1a) \qquad \text{(14.1a)}$$

$$\delta Y/\delta t = G(X,Y) + D_Y \nabla^2 Y \qquad (14.1b) \qquad \text{(14.1b)}$$

Formüllerde D_x ve D_y difüzyon sabitleri. Bu denklemler seçilirken uzayda zaman içinde homojen bir kalıcı hal (X_0, Y_0) tercih edildi. Kalıcı hal öngörüldüğü için, gerek *X* gerekse *Y* için değişiklik hızları sıfır oluyor; bu durumda da X_0, Y_0 için $f(X, Y)$ ve $g(X, Y) = 0$ oluyor. Ayrıca, uzayda böylesine homojen bir hal söz konusu olduğunda homojen olmayan bir nokta kalmaz, buna bağlı olarak da ∇^2 terimi ya da Laplace operatörü sıfır olur.

Laplace operatörü tartışmamızda belirleyici önem taşıyor. Farklı hücrelerde

bir kimyasalın farklı konsantrasyonlarını içeren bir hücre dizisi düşünelim. Kimyasalın dizinin ortasındaki bir hücreye (Şekil 14.13) giriş hızı o hücredeki konsantrasyonla her bir komşusunun konsantrasyonu arasındaki farkla orantılı olur. Şekil 14.13'te dizinin sağ uç tarafındaki hücrelere doğru giderek düzleşen içbükey tekdüze bir gradyan görülüyor. Bu durumda, dördüncü hücre gibi ortadaki bir hücrede S maddesinin üçüncü hücreden bu hücreye difüzyonu bu maddenin beşinci hücreye geçişinden daha hızlı olacaktır. Dolayısıyla, S maddesi dördüncü hücrede birikecektir. Bununla birlikte, üçüncü ile dördüncü ve dördüncü ile beşinci hücreler arasındaki konsantrasyon farkları, hücre dizisinde bu üç noktadaki S konsantrasyonu değerlerinin türevine ya da eğimine ([S]) denk düşecektir. S maddesinin dördüncü hücrede biriktiği eğimin dördüncü hücreye girerken aldığı değerin dördüncü hücreden çıkarken aldığı değerden daha yüksek olmasında da kendini gösteriyor. Bu iki eğim arasındaki fark da konsantrasyon profilinin [S] ikinci türevine denk düşüyor; işte bu da tek bir uzaysal boyutta Laplace operatörü oluyor. Dolayısıyla Laplace operatörü hücre



Şekil **14.13** *Bir hücre dizisi boyunca tekdüze içbükey morfogen gradyanı. Üçüncü ve dördüncü hücreler arasındaki konsantrasyon farkı üçüncü hücreden dördüncü hücreye doğru difüzyonu sağlıyor. Dördüncü hücreyle beşinci hücre arasındaki konsantrasyon farkı da morfogenin dördüncü hücreden beşinci hücreye difüzyonunu sağlıyor. Üçüncü konsantrasyon gradyanının, üçüncü hücreden dördüncü hücreye geçerken, dördüncü hücreden beşinci hücreye geçişten daha dik olması dördüncü hücrede morfogen biriktiğini gösteriyor. Bu basit örnek bize sezgisel olarak, uzaydaki bir noktada zaman içinde difüzyon sonucunda morfogen konsantrasyonunda bir değişiklik gerçekleşmesinin neden uzaysal konsantrasyonun Laplace operatörüyle belirlenen ikinci türevine bağlı bir süreç olduğunu gösteriyor.*

dizisindeki her bir noktadaki konsantrasyon değişikliği hızını [S] veriyor. X_0, Y_0 hipotez gereği bir *uzaysal homojen* kalıcı hal olduğuna göre, X'in ya da Y'nin herhangi bir gradyan profili yok, bunun sonucunda da her iki denklemde Laplace terimi sıfıra eşit.

Denklem 14.1'debetimlenen sistemin analizine bu uzaysal homojen kalıcı hale ilişkin denklemleri doğrusallaştırarak başlayalım. Bunun için de, X ve Y'nin X_0 ve Y_0 kalıcı hallerinden *sapma* derecesini ölçen iki yeni hayali kimyasal değişken olarak x ve y değişkenlerini yaratalım. Bu durumda X ve Y'nin konsantrasyonu *lokal olarak* sıfırın altına inemez, ama x ve y sıfırın altında, yani kalıcı hal konsantrasyonlarından daha düşük olabilir. Doğrusallaştırma, X ya da Y konsantrasyonları kalıcı halin biraz üzerine çıkma ya da altına inme şeklinde sapmalar gösterdikçe bu değişkenlerin sentez ya da yıkım düzeyinde oluşan değişikliklerin yaklaşık basit sabitlerle ifade edilmesi anlamına geliyor. Bu sabitler de X_0, Y_0 noktalarında $f(X, Y)$ ve $g(X, Y)$ eğrilerine teğet yaklaştırmayla hesaplanıyor. Yani, $f(X, Y)$ ve $g(X, Y)$'nin Taylor açılımında doğrusal terim korunuyor.

Bunun ardından da Laplace operatörünün öz fonksiyonu fikrini anlamamız gerekiyor. Bu operatörle yalnızca difüzyona bağlı konsantrasyon farklılıklarının lokal düzeyde ortalanması fikri ifade ediliyor. Nitekim epimorfik örüntü düzenlemesinde konum süreksizliklerinin ortalandığına ilişkin veriler difüzyon benzeri bir sürecin gerçekleştiğine, konum değerlerinin difüzyon benzeri bir yoldan ortalandığına işaret eden güçlü kanıtlar oluşturuyor. *Eigen fonksiyonu* ya da öz fonksiyon difüzyonla yayılan, ama temel örüntü biçimini etkilemeyen, yalnızca örüntünün genliğini değiştiren bir kimyasalın uzaysal dağılımını gösteriyor. Difüzyonun öz fonksiyonlarından birinde yatık bir dağılım var ve örüntü zaman içinde sabit kaldığı için homojen bir dağılım gözlemleniyor. Daha ilginç bir öz fonksiyon da, kapiler bir tüp içindeki mürekkep gibi tek boyutlu bir mükemmel sinüzoidal dağılım. Difüzyonun etkisiyle sinüs örüntüsü düzleşiyor ama şekil değiştirmiyor. Kanıtlanması kolay. Sinüs örüntüsünün ilk türevi bir kosinüs örüntüsü. Bir kosinüs örüntünün ilk türevi de negatif bir sinüs örüntüsü. Bu durumda, bir sinüs örüntüsünün ikinci türevi negatif bir sinüs örüntüsü olurken, bir kosinüs örüntüsünün ikinci türevi de negatif bir kosinüs örüntüsü oluyor. Bu da zaman içinde biçimin aynı kalması ama genliğin azalması demek.

Bunun ardından göz önünde tutmamız gereken bir başka önemli nokta da bir mürekkebin ya da diğer herhangi bir kimyasalın sinüs örüntüsünün uzaysal dalga boyunun kısa ya da uzun olabileceği. Dalga boyuyla ters orantılı olan ve k ile gösterilen dalga sayısı sabit bir birim aralığa sığan dalga boyu sayısını gösteriyor.

Doğrusal Kararlılık Analizi

Bu fikirler temelinde klasik doğrusal kararlılık analizi görevini ele almaya başlayabiliriz. İlgilendiğimiz soru şu: Homojen kalıcı hal örüntüsü olan X_0, Y_0, X ve Y'nin herhangi bir k dalga sayısıyla kalıcı hal düzeylerinin üstüne ve altına doğru sinüzoidal sapmalar sonucunda tedirgenirse bu sinüzoidal tedirgenme *sönümlenip* yatık durumdaki uzaysal homojen kalıcı hale geri mi dönecek, yoksa *kuvvetlenip* yüksek genlikte bir dalga sayısı (k) örüntüsü ve buna denk düşen bir dalga boyu örüntüsü mü yaratacaktır? Eğer sistem bütün k dalga sayılarında uzaysal homojen kalıcı hale geri dönerse, bir örüntü oluşturamaz. Yok eğer bazı k değerlerinde ya da bazı k değeri aralıklarında sistem hafif bir tedirgenmeyi kuvvetlendirebilirse, yüksek genlikte bir örüntü oluşturabilir. Sistemin yeni biçimi nasıl oluşturacağını belirlemek için kritik önemde bir fikre daha ihtiyacımız var: Uzaysal homojen kalıcı halde olan bir gerçek sistemde her bir uzaysal noktadaki X ve Y konsantrasyonları *dalgalanmaktadır*. Hafif bazı tepeler ve vadiler oluşturan her dalgalanma Fourier teknikleriyle ayrıştırılarak, X ve Y'nin çok sayıda kısa ve uzun dalgalı sinüs örüntüsünün, ya da somutlarsak X_0, Y_0'ın üstündeki ve altındaki X ve Y sapmalarının ağırlıklı *toplamları* elde edilebilir. Böylece gürültülü bir yelpazede *eşzamanlı olarak* düşük genlikteki hemen hemen bütün dalga boyları ortaya çıkabilir ve her biri dokunun her yerine yayılabilir. Bu durumda eğer kimyasal sistem kuvvetlenerek belli bir dalga boyuna ulaşırsa, gürültülü dalgalanmalarda bu dalga boyunun bir bölümünün de bulunması kaçınılmaz. Sistem bu parçayı bulup kuvvetlendirecek, böylece doku boyunca yayılan makroskopik bir X ve Y tepe ve vadileri örüntüsü yaratacaktır.

İki kimyasal sistemimize ait doğrusallaştırılmış denklemler şunlar:

$$dx/dt = K_{11}x + K_{12}y + D_x \nabla^2 x \qquad (14.2a)$$

$$dy/dt = K_{21}x + K_{22}y + Dy \nabla^2 y \qquad (14.2b)$$

Bu denklemde K_{ii} sabitleri $f(X, Y)$'nin, X_0 ve Y_0'da X ve Y'ye göre, $g(X, Y)$'nin de X ve Y'ye göre eğimlerini gösteriyor. Denklem 14.2'de k dalga sayısının uğradığı sinüzoidal tedirgenmelerden sonra sistemin doğrusal kararlılığı ifade ediliyor ve bu analizde matris determinantının değerlendirmesi temel alınıyor:

$$\begin{vmatrix} K_{11} - k^2 D_x - \lambda & K_{12} \\ K_{21} & K_{22} - k^2 D_y - \lambda \end{vmatrix} \qquad (14.3)$$

$$(14.3)$$

Burada λ X ve Y kimyasal madde türlerini kapsayan sistemdeki iki *öz değerden* birini temsil ediyor. Eğer bu öz değerlerden biri pozitifse, bağlantılı

örüntünün genliği artacak, negatifse bağlantılı örüntü bozulacaktır. Denklemde k dalga sayısının karesinin alınmasına sinüs kx'in ikinci türevinin $-k^2 \sin kx$ olması neden oluyor. Bu determinant iki öz değer λ ve λ_2 ve doğrusallaştırılmış sistemdeki diğer parametreler arasında bir ilişki olmasına yol açıyor:

$$\lambda = f(k)$$
$$\lambda_{1,2} = 1/2[K_{11} + K_{22} - k^2(D_x + D_y)] \pm 1/2\sqrt{[(K_{11} + K_{22} - k^2(D_x + D_y)]^2 - 4[k^4 D_x D_y - k^2(D_y K_{11} + D_x K_{22} + K_{11} K_{22} - \mathbf{K}_{21} K_{12})]} \quad (14.4)$$

Doğrusallaştırılmış reaksiyonlar ve difüzyon sabitlerine uygun kısıtlamalar uygulandığında, Denklem 14.4'te iki öz değerden biriyle dalga sayısı arasındaki ilişkide temsil edilen bu *yayılım ilişkisi* sınırlı bir dalga sayısı aralığında, dolayısıyla da L_1 ile L_2 arasındaki sınırlı aralıkta pozitif olur (Şekil 14.14). Belirtildiği gibi, bu durumda kimyasal sistem kuvvetlendirici işlevi görüyor ve ortaya çıkan uzaysal dalga boyunu termal gürültüden ayıklıyor.

Ayrıca bu örüntüde altta yatan iki kimyasal konsantrasyonun (x ve y) X_0 ve Y_0 ([X] = $X_0 + x$, [Y] = $Y_0 + y$) kalıcı halinden sapmayla ölçülen özgül bir *oranı* da ortaya çıkıyor. Bu sabit orana *öz vektör* adı veriliyor ve bu oranı matematiksel yoldan belirlemek için, determinant kullanılan denklemdeki λ değerinin yerine öz değeri geçirip bunun sabit bir oran olması zorunlu kılındıktan sonra X ve Y cebirsel denklem çiftinin çözülmesi yoluna başvurulabilir. Bu durumda örüntü uzaysal sinüzoidal dağılımın her noktasında $1{,}5x$:$1{,}0y$ kuvvetlenebilir.

İhtiyacımız olan bir başka nokta da *sınır koşullar* kavramı. Bu reaksiyonun halka şeklinde kapanan tek boyutlu (yani dar) bir kapiler tüpte gerçekleştiğini hayal edelim. Bu durumda halkada yalnızca sinüzoidal örüntüler gelişebilecek, dolayısıyla da halkanın çevresine sığacak örüntülerin *tam sayılı* olması gerekecek. Yani bu düz bir örüntü olabilir ya da tek bir sinüzoid (tek tepe ve tek çukur) içerebilir ya da çift ya da üçlü sinüzoid içerebilir (Şekil 14.15*a*). Bir halkadaki sınır durumlar periyodik olabilir; bu da yalnızca halka boyunca sinüzoidal yapıyı korumak için tepe–vadi örüntülerinin düzgün bir şekilde iç içe geçmesi gerektiği anlamına geliyor. Böyle sınır koşulların önemi aradaki dalga boylarının halkaya sığmamasından kaynaklanıyor. Dolayısıyla, eğer halka çevresinin uzunluğu L olarak sabitlenirse yalnızca dalga boyları L, $L/2$, $L/3$, $L/4$ ... L/n olan belli bir dalga boyu dizisi halkaya sığacaktır. Bu da bir halka yapısında sinüzoidal örüntünün kimyasal sistem tarafından yükseltilmesi için aynı anda iki koşulun yerine gelmesi gerektiği anlamına geliyor: sistemin belli bir dalga boyu aralığında kuvvetlenmesi ve bu dalga boylarından en az birinin halka bölgesine sığması gerekiyor. Her iki koşul da yerine gelirse örüntü oluşuyor.

ARDIŞIK ÖZ FONKSİYON MODELİYLE KOMPARTIMANLAŞTIRMA

DOĞRUSAL OLMAYAN REAKSİYON DİFÜZYON SİSTEMİ:

$$\frac{\partial X}{\partial T} = F(X,Y) + D_x \nabla^2 X$$

$$\frac{\partial Y}{\partial T} = G(X,Y) + D_y \nabla^2 Y$$

UZAYDAKİ HOMOJEN KALICI HAL ETRAFINDA DOĞRUSALLAŞTIR VE KARARLILIK ANALİZİ YAP

$$\begin{vmatrix} A_{11} - K^2 D_x - \lambda & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} - K^2 D_y - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

ŞU KOŞULLARDA:

(1) $A_{11} + A_{22} < 0$

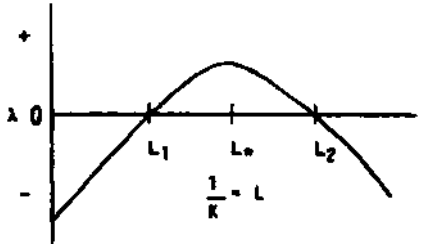
(11) $A_{11} A_{22} - A_{12} A_{21} > 0$

(111) $(A_{11} - A_{22})^2 > -4 A_{12} A_{21}$

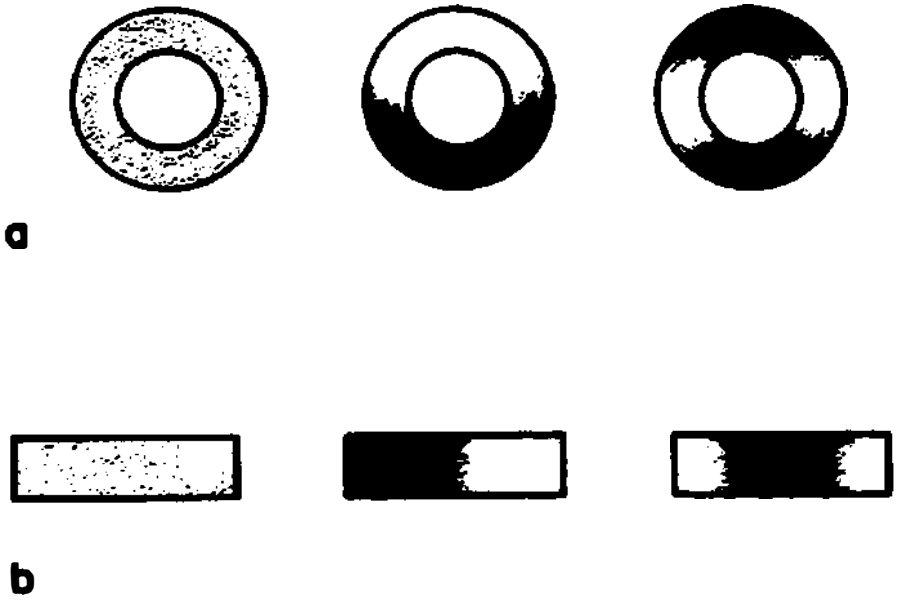
(1v) $D_x A_{22} + D_y A_{11} > 0$

(v) $\left(\sqrt{\frac{D_x}{D_y}} A_{22} - \sqrt{\frac{D_y}{D_x}} A_{11} \right)^2 > -4 A_{12} A_{21}$

REAKSİYON–DİFÜZYON SİSTEMİNİN L* "DOĞAL" DALGA BOYUNDA UZAYSAL ÖRÜNTLERİ VAR



Şekil 14.14 İki kimyasalı kapsayan Turing sınıfındaki doğrusal olmayan bağlantılı reaksiyon–difüzyon sisteminin doğrusal analizi sistemin iki öz değeri (λ_1 ve λ_2) ile kararsız olan ve genliği artan L dalga boyları ya da k = 1/L dalga sayıları arasında bir yayılım ilişkisine yol açıyor. Parametrelerin doğru seçilmesi için, L_1 ve L_2 arasındaki sınırlı dalga boyu aralığında bir öz değer sıfırdan büyük oluyor; böylece sistem bu dalga boyu aralığındaki herhangi bir öz fonksiyon örüntüsünü kuvvetlendiriyor.



Şekil 14.15 (a) Tepe ve çukurların tam sayı olmasını gerektiren periyodik sınır koşulları olan bir halka bölgesinde sinüs örüntüsü öz fonksiyonları. (b) Herhangi bir reaktan akışı gerçekleşmeyen yatık sınırlı kosinüs örüntüsü öz fonksiyonları.

Aynı fikirler iki ucu kapatılmış düz bir kapiler tüpe de uygulanabilir. Uçlardan difüzyon gerçekleşemez. Bu akışsız sınır koşulu gradyanın sınırda bütünüyle düzleştiği anlamına geliyor. Bu düzleşme de tüpte bir kosinüs örüntü olması gerektiğini gösteriyor (Şekil 14.15*b*). Bunun gibi, herhangi bir L uzunluğunda tüpe yalnızca L, $L/2$, $L/3$... uzunluğundaki kosinüs örüntülerin sığabileceği görülüyor.

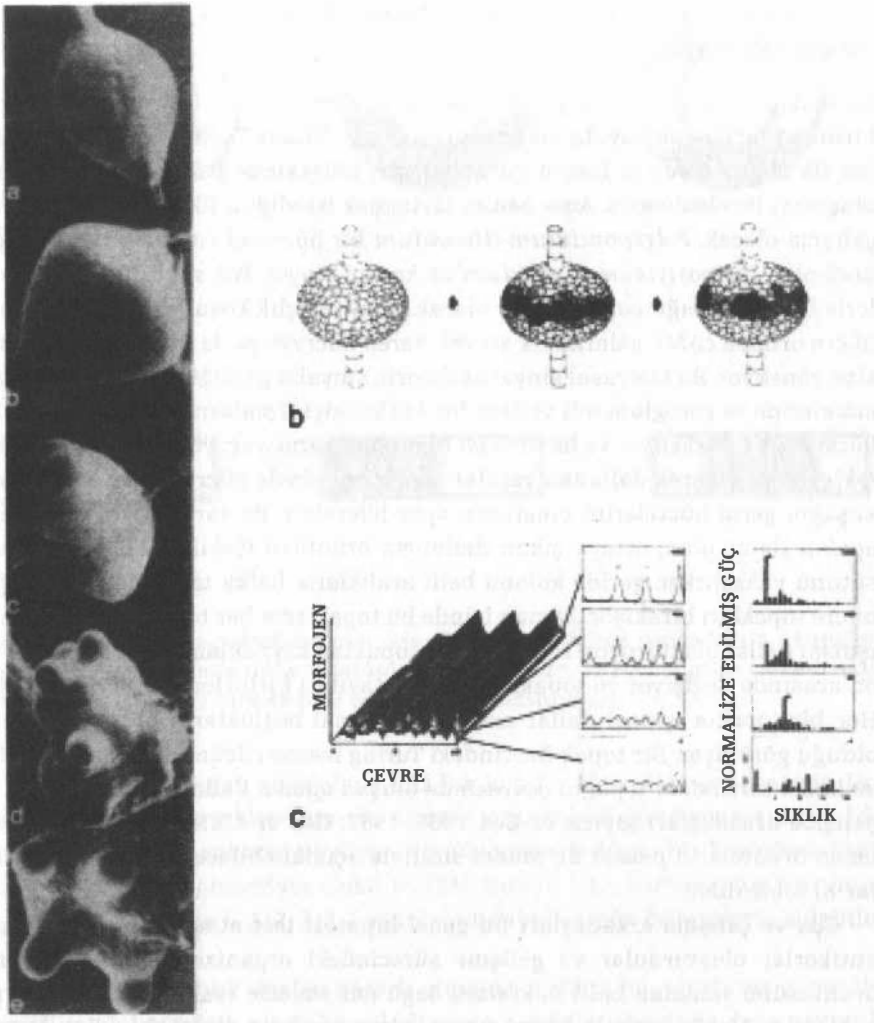
Doğrusal kararlılık analizi yararlı olmakla birlikte bu sınırlı bir yarar. Bu önemli model sınıfına ait doğrusal olmayan analizler üzerinde daha ayrıntılı duracağım. Ama bundan önce Turing'in fikirlerinin biyolojik örüntü oluşumuna ilk uygulamaları olan hücresel cıvık mantar ve sirke sineği gelişim süreci çalışmalarından söz edeceğim. Bu arada yukarıda betimlenen matematiksel materyalin bazı çalışmacılar tarafından ayrıntılı olarak ele alındığını, daha ileri bilgiler için bu çalışmalara başvurulabileceğini eklemek istiyorum. Yararlı kaynaklar arasında Gmitro ve Scriven (1966), Babloyantz ve Hiernaux (1975), Nicolis ve Prigogine (1977) ve Kernevex (1980) sayılabilir.

Polyspondilium discoidum'daki Işınsal Dallanma Örüntüsü Uygulamaları

Bu sistemler sınıfının yaygın bilinen adıyla reaksiyon–difüzyon modeli birbirinden farklı çok sayıda sisteme uygulandı. Bizzat Turing tarafından yapılan ilk uygulamada hidranın yuvarlak ağız bölgesinde beliren dokunaçların oluşması inceleniyordu. Ama benim tartışmak istediğim ilk örnek çok yeni bir çalışma olacak. *Polyspondilium discoidum* bir hücresel cıvık mantar ve daha ünlü olan *Dicteostyleum discoidum*'un kuzeni oluyor. *Polyspondilium* bakterilerle beslenen bağımsız bireyler olarak yaşıyor. Açlık koşullarında çok sayıda hücre ortama cAMP salarak ilk sinyali veren hücreye ya da küçük hücre kümesine yöneliyor. Bu kimyasal sinyal amiplerin sinyalin geldiği kaynağa doğru göç etmelerine ve sorogium adı verilen bir kütle oluşturmalarına neden oluyor. Bu kütle dikine yükseliyor ve başlıca iki hücre tipi yaratıyor: yükselen sütunu destekleyen ve giderek dallanan yapılar oluşturan gövde hücreleri ve bir sonraki kuşağın germ hücrelerini oluşturan spor hücreleri. Bu tartışmada morfolojik açıdan ilginç olan, ortaya çıkan dallanma örüntüsü (Şekil 14.16*a*). Sorogium sütunu yükselirken geride kolonu belli aralıklarla halka tarzında sarmalayan hücre topakları bırakıyor. Zaman içinde bu topakların her biri ana gövdeye dik, ışınsal dallar oluşturuyor. Herhangi bir topaktan kaynaklanan dal sayısı bir ile on arasında değişiyor ve topaklardaki dal sayıları birbirleriyle bağıntılı değil. Her bir topakta ışınsal dallar arasındaki açısal boşlukların oldukça düzenli olduğu görülüyor. Bir topak üzerindeki Turing benzeri örüntüleri (Şekil 14.15*a*) ve halka tarzındaki topağın çevresinde oluşan ışınsal dalları inceleyen Cox ve çalışma arkadaşları (Byrne ve Cox 1986, 1987; Cox ve McNally 1989), gözlemlenen örüntülerin pekâlâ bu model sınıfıyla açıklanabileceği kanısına vardıklarını bildirdiler.

Cox ve çalışma arkadaşları bu genel hipotezi test etmek için monoklonal antikorlar oluşturdular ve gelişme sürecindeki organizmada bu dallanma örüntüsünü yansıtan belli noktalara özgü antijenlerle reaksiyona girmelerini sağladılar. Henüz sonraki biçim ortaya çıkmadan önce, doğmakta olan örüntü öncülünü antijen belirteçleriyle moleküler düzeyde görüntülemeye başlarlarsa, örüntünün oluşumuna ilişkin yararlı ipuçları elde etmeyi umuyorlardı.

Şekil 14.16*b*'de genç ve yaşlı topaklarda tipik antijen dağılımı örüntüleri görülüyor. Yazarlar antijen dağılımını, gözlemlenen örüntüleri her topağın ekvatorunda 0,1,2,3 ... şeklinde bir yelpazede dağılan ağırlıklı sinüzoidal dağılım tepe noktalarıyla ifade edilmesini sağlayan Fourier dönüşümü yöntemiyle analiz ettiklerini bildiriyorlar. Gözlemlenen dağılımda kabaca şu fenomenler görülüyor. Önce her antijenin topağın bütününe yayıldığını görüyoruz. Kısa bir süre sonra antijenler topağın rastgele noktalarında yoğunlaşarak küçük kümeler oluşturuyor. Biraz daha sonra da antijenler daha çok kütlenin ekvator bölgesine yerleşerek ana gövdenin çevresinde kaba bir halka oluşturuyorlar. Ardından



Şekil 14.16 (a) Polyspondilium discoidum'da yeni ve eski topakların dağılımı. (b) Gelişim sürecinde sorogium kütlesinde antijen dağılımı. Örüntü önce yayınık bir dağılım gösteriyor, sonra topak uçlarının bulunduğu noktaların üzerinde tepeler oluşturuyor. (c) Turing reaksiyon–difüzyon model sınıfına göre zaman içinde antijen örüntüsü oluşumuna ait kestirimler; (Byrne ve Cox'dan alınmıştır; 1987)

antijen halkası küçük parçalara ayrılıyor ve halka bölgesinde neredeyse eşit aralıklarla dizilmiş tepecikler oluşuyor. Bu tepeciklerin konumu esas olarak daha sonra ışınsal dalların doğacağı noktaların konumuna denk düşüyor. Fourier analizi bu izlenimleri doğruluyor. İlk baştaki örüntüye topaktan çepeçevre çok sayıda "mod" ya da sinüzoidal dalga boyu katkıda bulunuyor. Topaklar ol-

gunlaştıkça, kuvvet spektrumu tek bir modda (bazen iki modda) yoğunlaşıyor ve ağırlıklı olarak düşük dalga sayıları, yani uzun dalga boyları doğrultusunda genel bir kayma gözlemleniyor. Böylece, örüntü olgunlaştıkça yüksek uzaysal frekanslar giderek sönümleniyor ve dallanma örüntüsünün oluşumuna düşük dalga boyları egemen oluyor.

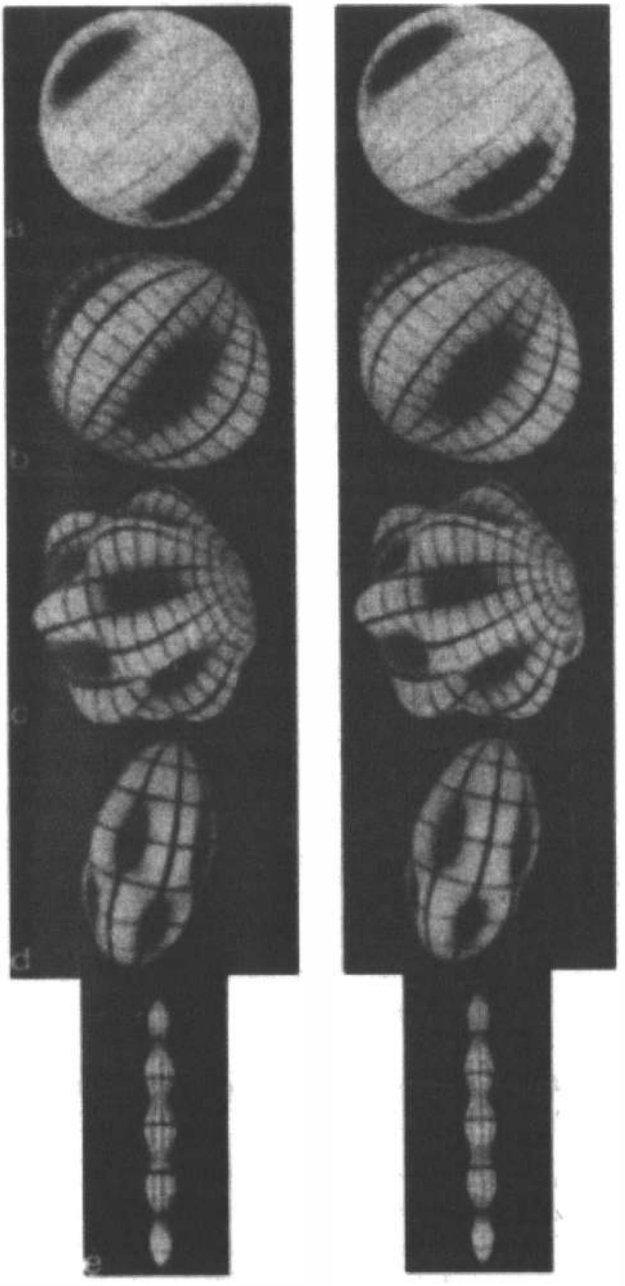
Cox ve çalışma arkadaşları bu verilerle reaksiyon–difüzyon modelleri arasındaki benzerliklere işaret ediyorlar (Şekil 14.16*c*). Turing benzeri bir sistemde bu örüntüde, başlangıçtaki yayınık dağılımlı bir orta halden (X_0,Y_0) kısa ve uzun dalga boylarıyla rastgele dalgalar şeklinde uzaklaşmalar görmeyi bekleriz. Halkanın çevresi farklı birkaç dalga boyunun her birinin halka çevresinde tam sayıda dönüşler yapmasına olanak verecek kadar genişse, her bir dalga boyu kuvvetlenebilir. Yüksek ve düşük dalga sayısı örüntüleri (kısa ve uzun dalga boyları) sönümlenir. Böylece, örüntü oluşma sürecinin ortalarında çok sayıda farklı sinüzoidal mod olması beklenecektir. Uzun dönemde tabloya bir ya da birkaç dalga boyu örüntüsü egemen olacaktır. Kuvvet spektrumunun böylece sadeleşmesi beklenecektir. Nitekim, her bir dalga boyunda $e\lambda t$ şeklinde üstel bir büyüme olduğuna göre, saf doğrusal analizde tabloya sonuç olarak öz değeri en geniş olan dalga boyunun egemen olması gerekir. Bu da sonunda en geniş λ değeri kazanacak demektir. Aşağıda tartışılacağı gibi, saf doğrusal–olmayan analizde sinüs örüntülerinde genlik sonsuz büyüme gösteremez; bu nedenle tek bir dalga boyunun egemen olduğu örüntü basitleştirmesi gerçekleşmeyebilir. Son olarak da, halka çevresindeki bir sinüzoid dalganın doğal uzaysal yayılım aralıkları göz önünde tutulduğunda bekleneceği gibi, ışınsal yayılım aralıklarının oldukça düzenli olması gerekir; nitekim bunun böyle olduğu görülüyor.

Teoriyle gözlemler arasındaki benzerliklerin çok güçlü olduğu açık. Eleştiriye girişmeden önce başka hangi noktalara değinmek gerekiyor? Cox ve çalışma arkadaşları bence haklı olarak klonal "hesap işlemi" ya da a hücre soyu belirleme mekanizmasının temelinde bu örüntünün bulunduğunu söylemenin çok güç olduğunu dile getiriyorlar. Ayrıca, gözlemlenen örüntüyü olası morfogenlerin uzaysal dağılımıyla açıklayan daha ayrıntılı bir teoriyle karşılaştırıldığında, bu bize tek başına konum bilgisi hipotezi temelinde yapılacak öngörülerin ne kadar yetersiz, bu nedenle de çok daha az ilgi çekici olduğunu apaçık gösteren bir örnek. Bu çalışmalarda elde edilen bütün başarılara rağmen, birkaç nedenle bu sonuçlar gözlemlerin reaksiyon–difüzyon mekanizmasıyla açıklanabileceğini kesinleştiremiyor. Birincisi, bu henüz tamamlanmamış bir teori. Yazarlar tek boyutlu bir halkanın çevresinde oluşan morfogen tepe ve vadilerini temel alıyorlar, gerçek topak üç boyutlu hücrelerden oluşan küresel bir kütle. Bu uyumsuzluk Turing benzeri bir modeli dışlamıyor, ama teorinin daha fazla işlenmesi gerektiğine işaret ediyor. Öte yandan, şimdi göreceğimiz gibi, konuya ihtiyatlı yaklaşmayı gerektiren ikinci neden hem daha önemli hem de daha ilginç.

Mekanokimyasal Modellerle Büyük Ölçüde Aynı Örüntüler Elde Ediliyor

Uzaysal örüntülemede yalnızca reaksiyon–difüzyon sistemlerdeki kararsızlıklar değil, mekanokimyasal sistemlerdeki kararsızlıklar da temel alınabilir. Beliren makroskopik örüntü çeşitlerinin yönetimi, kritik önemdeki bir matematiksel formül olan ve öz değerlerle dalga sayısı arasındaki yayılım ilişkisini veren Denklem , $\lambda = f(k)$'de ifade ediliyor. Sınırlı bir dalga boyu aralığında ($0 < L_1 < L_2$) bir öz değerin pozitif olduğu tek tepe noktalı bir yayılım ilişkisi olan birçok dinamik sistem, neredeyse aynı örüntüleri ortaya çıkarıyor. Dolayısıyla, mekanokimyasal modellerin araştırıldığı yeni çalışmalarda çok benzer örüntülerin ortaya çıkma potansiyeli heyecan verici bir bulgu. Turing model sınıfı yaklaşımında kısa menzilli aktivasyon ve uzun menzilli inhibisyon temel alınıyor (bu da X difüzyonunun düşük, Y difüzyonunun ise yüksek olmasına bağlı). Benzeri mekanokimyasal modellerde sitoskeletal matrisi oluşturan fibriler proteinlerdeki gerilim–gerinimin kalsiyum salımı aracılığıyla değişmesi temel alınıyor. Mekanik gerilim uzun menzilli inhibitör kuvvet olarak etki yaparken, sitoskeletal matris üzerindeki bir noktada lokal kalsiyum salımıyla daha fazla kalsiyum salımının uyarılması da kısa menzilli aktivatör işlevi görüyor. Ortaya çıkan denklemler ayrıntıda Turing modellerinden farklı; buna karşılık yayılım ilişkisi birbirinin aynı (Oster ve Odell 1984; Goodwin ve Trainor 1985). Bu da artık Turing sınıfı yanında hepsi benzeri öz fonksiyon örüntüleri üreten henüz bilinmeyen sayıda mekanokimyasal modeller tasarlamaya başlayabileceğimiz anlamına geliyor. Bununla birlikte, mekanokimyasal modellerin çok ilginç bir özelliği de bu modellerin mekanik kuvvetler üreterek gerçek morfolojileri inşa eden hücresel mekanizmalara işaret etmeleri. Aşağıda bu gelişmeleri yeniden ele alacağız ve omurgalı uzuvlarındaki kemik öğelerin ardışık inşasına ilişkin bir modeli inceleyeceğiz. Cox ve çalışma arkadaşları da bu yararlı model sınıfı üzerinde duruyorlar ve gözlemledikleri fenomenleri bunlarla açıklamanın mümkün olabileceğini belirtiyorlar. Şekil 14.17'de bu yazarların analiz ettiği bir örnek görülüyor.

Benzeri öz fonksiyon örüntüleri bu mekanokimyasal modellerle de sınırlı kalmıyor. Örneğin üniform bir ışının bükülme modlarını ya da gerilen bir ipin ya da plakanın titreşimlerini ele alalım. Titreşen tellerde bir tel üzerinde 1,2,3 ... n dalga boylarında doğal armoniler vardır. Titreşen plakalarda da, *Drosophila*'daki fenomenleri açıklamak için birazdan tartışacaklarımıza benzer çeşitli rezonans modları görülür. Nitekim, gelişme sürecindeki iki boyutlu epitel dokusunda titreşen tellerde ve plakalarda saptanan örüntülerin ortaya çıkması beklenecektir. Kapalı bir küresel yüzey oluşturan böyle bir epitelin küresel yüzeyinin alt bölgelerinde aşırı hücre çoğalması gerçekleşir ve stres yaratırsa, epitel doku içe ya da dışa doğru bükülecektir. Uzayda bu bükülmenin yarattığı örüntüler de genel doku geometrisinde geçerli doğal öz fonksiyon modlarına



Şekil 14.17 Polyspondilium discoidum'da topak oluşumuna ilişkin mekanokimyasal model. (Cox ve McNally'den alınmıştır; 1989)

uygun olma eğilimi gösterecektir. Bütün bu örneklerde benzer öz fonksiyonlar olduğunu, bunun sonucunda da gerçekleşmesi mümkün olan "doğal" örüntüler ailesinin benzer örneklerini oluşturduklarını görüyoruz.

Şu andaki bakış açımız çerçevesinde çok önemli bir mesaj ortaya çıkıyor: Birbirinden hayli farklı kimyasal, mekanokimyasal ve mekanik sistemleri benzeri matematiksel ilkeler yönetiyor. Nasıl ki örüntü oluşumunda karşılaştığımız çok sayıda fenomeni koordinatlardan bağımsız olarak konum süreksizliklerini gidermeyle açıklayabiliyorsak, aynı şekilde doku örgütlenmesinde karşılaştığımız benzeri birçok temanın kökeninde de Turing'in merkezi önem taşıyan temel fikrinin değiştirilmiş biçimleri rol oynuyor olabilir.

Turing modelinin ve ilişkili diğer modellerin analizi kendiliğinden örgütlenmeyle seçilim arasındaki ilişki konusundaki düşünceler açısından merkezi önem taşıyan bir başka noktayı açığa çıkarıyor: Herhangi bir gelişim mekanizmasıyla "kolayca" inşa edilen örüntüleri oluşturmak evrim açısından hayli zor olabilir. Analizlerimiz şimdiden böyle herhangi bir gelişim mekanizmasında bazı örüntülerin kolay olmasına karşın, bazılarının zor olduğunu gösteriyor. Bu zor örüntüler ilgili parametre uzayında parametrelerin çok küçük hacimlerde tutulmasını gerektiriyor. Örneğin bir reaksiyon–difüzyon modelinde, kısa mesafeler arasındaki konsantrasyon farklılıklarının difüzyonla giderilmesi çok hızlı bir süreç olduğu için, kısa dalga boylu sinüzoidal örüntüleri olan bir sistem elde etmek çok zor olacaktır. Oysa kısa dalga boylu *makroskopik* sinüzoidal örüntüler tam da böyle dik konsantrasyon gradyanları oluşturuyor. Bu da kısa dalga boylu sinüzoidal örüntüleri önceki homojen hale getiren düzeltici difüzyonun çok güçlü olmasına yol açıyor. Bu durumda da seçilim için kısa dalga boylu örüntüler oluşturan bir reaksiyon–difüzyon sistemi inşa etmek çok zor olacak, sistemde bir kısa dalga boyunu kuvvetlendirecek parametrelerin parametre uzayında çok küçük hacimlerle sınırlı kalmasına yol açacaktır. Kısacası, parametre uzayında bir örüntü ailesinin özgül üyelerine denk düşen hacim boyutları, bize doğal seçilimle bulunan örüntü arasındaki ilişki üzerine düşünme olanağı sunuyor. Evrimin herhangi bir gelişim mekanizmasıyla kolayca oluşturulabilen "tipik" örüntüleri sergilemesi gerekiyor.

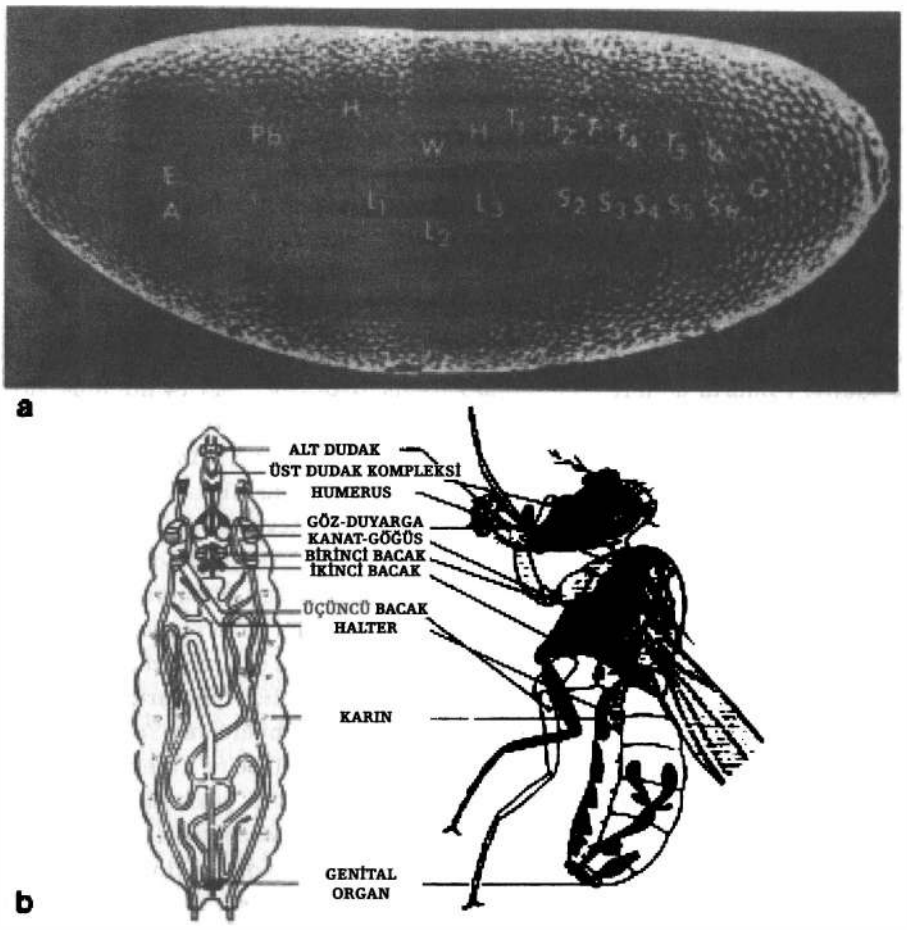
DROSOPHİLA MELANOGASTER' DE KOMPARTIMENTAL VE SEGMENTAL ÖRÜNTÜLER

Bir kez daha *D. melanogaster*'e dönüyoruz. Bu organizma bize örüntü oluşumunda dalga benzeri fenomenlerin çarpıcı kanıtlarını sunuyor. Bu konuyu tartışmaya kanat diskinde ve larva evresindeki diğer imago disklerinde karşılaşılan güzel bir fenomenle, ardışık kompartımanlaşma fenomeniyle başlayacağız. Kompartıman sınırlarının ardışık oluşumunda, simetriler, sürecin zaman içinde ilerleyişi ve uzayda örüntü oluşumu gibi özelliklerin tümünün Turing'in terimleriyle açıklamanın mümkün olabileceğini göreceğiz. Daha sonra da, erken emb-

riyo evresinde örüntü oluşumunun başlayışını tartışacağım. Uzayda ve zamanda, Turing'in öngörebileceklerine şaşırtıcı ölçüde benzeyen karmaşık gen transkripsiyonu örüntüleriyle karşılaşacağız. Bu örüntüler *renk tekeri modeli* adını verdiğim bir konum belirleme mekanizmasına işaret ediyor. Bununla Turing'in temel düşünceleri arasında da hoş bir doğrudan ilişki gözlemleyeceğiz.

Drosophila'yı incelemek üzere sahneyi hazırlamak için şimdi kısaca bu canlının gelişimini özetleyeceğim. *Drosophila* yumurtası (Şekil 14.18*a*) uzunluğu yaklaşık 600 mikrometre ve sırt karın mesafesi de yaklaşık 100 mikrometre olan, sırt yüzeyi karın yüzeyinden daha düz olduğu için şekli biraz bozulmuş bir elipsoit oluşturuyor. Diğer böceklerde olduğu gibi, *Drosophila*'da da erken evrede bölünerek çoğalma amfibilere ve diğer omurgalılara benzemiyor. Böceklerde yumurta bölünmüyor, buna karşılık zigot çekirdeği 14 bölünme turu yaparak çok sayıda çekirdeğin ortak bir sitoplazma içinde yer aldığı bir *sinsityum* oluşturuyor. Oluşan ilk birkaç çekirdek yumurtanın içinde kabaca küre şeklinde bir yüzeyde yer alıyorlar ama sekizinci ve dokuzuncu bölünmeler arasında sitoplazmanın en dış bölgesini oluşturan kortekse doğru göç ediyorlar. Dört bölünme daha gerçekleştikten sonra çekirdeklerin çoğu kortekse komşu konumda, ama bazıları iç tarafta yer alıyor. Yumurta son bölünmeyle *sinsityal blastoderm* adı verilen evreye giriyor ve hücre zarları önce aşağıya doğru, ardından da korteks altında yer alan her bir subkortikal çekirdeğin altına doğru ilerleyerek yumurtanın kendisinden sonraki ilk hücreleri oluşturuyorlar. *Hücresel blastoderm* adı verilen bu evrede yaklaşık 6000 hücre var. Yumurtanın iç tarafında vitellusa bakan çekirdekler de hücreleşiyor (Foe ve Alberts 1983).

Hücresel blastodermin oluşmasından sonra, 25°C'ta yaklaşık üç saat geçiren yumurtada gastrulasyon hareketleri başlıyor. Mezodermi ve nöroektodermi oluşturacak öncül hücrelerin ventral orta hattında içe doğru katlanma (invajinasyon) gelişiyor. Bununla eş zamanlı olarak, blastodermin ön ve arka yarılarında dorsalden ventrale doğru verev bir yayılım gösteren iki oluk olan sefalik oluk ve arka bağırsak oluğu oluşuyor. Gastrulasyon ilerledikçe germ bandı genişliyor: Embriyonun ventral yarısındaki bölge uzayarak, anterior ve posterior terminal kütleleri önce dorsal doğrultuda itiyor, ardından da orta bölgeye gelecek şekilde dorsal bölge boyunca geriye doğru itiyor. Yaklaşık bu aşamada segmentasyon kanıtları ortaya çıkmaya başlıyor. Bundan sonra germ bandı geriye çekiliyor ve yaklaşık 12 saatte segmentlere ayrılma süreci tamamlanmış embriyo ortaya çıkıyor (Counce ve Waddington 1972; Turner ve Mahowald 1976, 1977, 1979; Underwood, Turner ve Mahowald 1980). *Drosophila*'da –hiç değilse bir sayma ölçütüne göre– 17 segment var. Bunların en öndeki beş adedi larvanın ve erginin baş segmentlerini oluşturuyor, sonraki üç adedi üç göğüs segmentini –ön göğüs (prothorax), orta göğüs (mesothroax) ve arka göğüs (metathorax)– oluştururken, izleyen sekiz adedi karın segmentlerini, sonuncusu ise iç ve dış genital organların bir bölümünü oluşturuyor. Yaklaşık 24'üncü saatte birinci instar larva yumurtadan çıkıyor, iki deri değiştirme döngüsünü



Şekil **14.18** *(a) Drosophila yumurtasının kader haritası. Kısaltmalar için, bkz. Şekil 12.21. (b) imago diskinin ergin ektoderminde denk düştüğü bölümler.*

tamamlıyor ve ikinci, sonra da üçüncü instar larva dönemlerinden geçtikten sonra, 25°C'de yaklaşık 96 saat sonra pupa aşamasına geçiyor, birkaç gün içinde metamorfoz geçiriyor ve ergin evreye ulaşıyor.

On ikinci bölümde ve yukarıda değinildiği gibi, ergindeki ektodermin bütünü metamorfoz sırasında larvadaki *abdominal histoblastlar* ya da *imago diskleri* adı verilen özel hücre kümelerinden kaynaklanıyor (Gehring 1973, 1976; Nothigerand Gehring 1973). İmago diskleri birinci instar larvada hücre kümeleri olarak beliriyor ve her bir disk ergindeki ektodermin özgül bir parçasını oluşturmaya adanıyor. Larvanın instar evrelerinde her bir diskteki hücreler çoğalıyor ve sayıları 10 bin ile 60 bin hücreye ulaşıyor.

Kızgın iğnelerle ya da lazerle yakma ve bağlama deneyleri gibi çeşitli tek-

niklerle ve hücreleri ve onların soyundan gelen hücreleri işaretleyen genetik teknikler sayesinde, embriyonun erginde ya da larvada varacağı sonu blastoderm evresinde belirleyen *kader haritaları* oluşturma imkanına ulaşıldı (örn. bkz., Poulson 1950a, 1950b; Garcia–Bellido ve Merriam 1969; Bownes ve Sang 1974a, 1974b; Janning 1974, 1978; Bownes 1975; Lohs–Schardin, Cremer ve Nüsslein–Volhard 1979). Şekil 14.18*a*'da böyle bir harita görülüyor. Birkaç noktayı vurgulamamız gerek. Birincisi, kader haritası belli bir bölgedeki hücrelerin sonunda ergin sineğin özgül parçalarının oluşmasını sağlayacağını gösteriyor; bu harita hiçbir şekilde blastoderm hücrelerinin gelecekte bu kadere *adandıklarını göstermiyor*. Bu hücreler bütünüyle kararsız (labil) olabilirler ve embriyonun bir başka noktasına nakledilirlerse konuma göre bir başka kaderi benimseyebilirler, ama kader haritası yine de geçerliliğini korur. Daha sonra bu konuya geri döneceğiz. İkincisi, eğer blastodermdeki kader haritasını ergin sineğin coğrafyasıyla karşılaştırırsak (Şekil 14. 18*b*), ikisi arasında çarpıcı bir benzerlik olduğunu görürüz. Baş bölgelerini oluşturan hücreler blastodermin ön bölgesinde yer alıyor; üç göğüs segmentini oluşturan hücreler kader haritasında önden arkaya doğru düzenli olarak sıralanıyorlar; üç göğüs bacağını oluşturan hücreler göğüs segmentlerinin dorsal bölümlerini oluşturanlardan farklı olarak ventral bölgede yer alıyorlar; birbirini izleyen karın segmentlerini oluşturacak hücreler de blastodermde bu sırayla yer alıyorlar. Topolojik açıdan bu neredeyse denklik Wolpert'in dile getirdiği meseleyi yeniden karşımıza çıkarıyor: Blastodermde belli noktalarda yer alan hücreler adeta kaderlerinin hangi segmentte sonlanacağını "biliyorlar".

Blastoderm üzerindeki kader haritasının diğer bir büyüleyici özelliği de on ikinci bölümde tartıştığımız hayret verici fenomenler olan transdeterminasyon ve homeotik mutantlar konusunda ortaya çıkıyor (Hadorn 1966, 1967, 1978; Gehring 1973; Gehring ve Nothiger 1973; Kauffman 1973, 1975). *Transdeterminasyon olayları ve homeotik mutantlar kader haritasında uzun atlamalar gerçekleştiriyorlar!* Göz dokusu değişerek genital dokuyu oluşturabiliyor. Her biyolog gözün ve genital organların sineğin ve kader haritasının iki zıt ucunda yer aldığını fark edecektir. Hatırlarsanız, her bir imago diskinin adanmışlık ya da belirlenmişlik halini gösteren kanıtları elde etmek için, ergin bir sineğin karnına yerleştirilen bir disk parçasının bir hafta boyunca kültürü yapılıyor, bu doku çıkarılıp bir başka ergin sineğin karnına yerleştiriliyor, böyle bir dizi nakil gerçekleştiriliyordu. Kültürü yapılmış disk dokusunun belirlenmişlik halini test etmek için de doku üçüncü bir instar larva konağına implante edilebiliyordu. Konak metamorfoz geçirince implant da metamorfoz geçiriyordu. Ortaya çıkan kütiküler örüntülerde implante edilmiş disk tarafından oluşturulmuş ergin dokusu varsa bunlar saptanıyordu. Hatırlarsanız, ilk önemli sonuç dizisel nakillerle on yıl gibi uzun bir süre boyunca kültürü yapılan kanat diski yine de erginde kanat oluşturuyordu. Bu da, belirlenmişlik halinin hücre düzeyinde bir kalıtsal özellik olması demekti. Ama zaman zaman kültürü ya-

pılan doku sıçrayıcı bir değişiklikle yeni bir kalıtsallık haline geçebiliyordu; bu da transdeterminasyon olarak adlandırılıyordu. Kanat diski göz kalıtsallık haline dönüşebiliyor, bu yönde ilerleyebiliyor ve farklılaşma sonucunda erginde bir göz parçasını oluşturabiliyordu. Şekil 12.18'de başlıca imago disklerinde gözlemlenen transdeterminasyon örüntüsü görülüyor. Yine hatırlarsanız, bu transdeterminasyon adımlarının çoğu bilinen homeotik mutasyonlara bağlı. Örneğin, göz transdeterminasyon geçirerek kanadı oluşturuyor. Bunun gibi, *eyeless opthalmoptera* homeotik mutantı gözü kanada dönüştürüyor (Ouweneel 1976). Duyarga transdeterminasyonla genital organlara dönüşüyor. *Tumorous head* mutantında başın bazı bölümleri ve duyarga genital organlara dönüşüyor (Postlethwait, Bryant ve Schubiger 1972; Ouweneel 1976). Duyarga transdeterminasyonla bacağa dönüşüyor. *Antennapedia* kompleksinin üyeleri duyargayı bacağa dönüştürüyor (Gehring 1966a, 1966b; Ouweneel 1976; Kauffman ve Ling 1980). Bütün bu dokular erişkinde ve kader haritasında birbirinden uzaklar.

Transdeterminasyon adımlarının ve homeotik mutantların kader haritasında uzun atlama yapabilmeleri ne anlama geliyor? Bu metaplazik dönüşümlerin önemi, bu fenomenlerin bize birbirine dönüşebilen dokularda bir bakıma komşu gelişim programları olduğunu göstermesinden kaynaklanıyor. Soru şu: bu ne anlamda bir "komşuluk"? Transdeterminasyon adımları ve homeotik mutantlar, temellerinde yatan kader haritasındaki geniş bölgelerin üzerinden atlayarak geçebildiklerine göre, "komşu gelişim programları" ifadesi *ne anlama gelirse gelsin*, bu anlamla kader haritası arasındaki ilişki hiç de önemsiz sayılamaz. Komşu programlar ifadesine daha derin bir anlam kazandırmak istediğimiz açık ve eğer şanslıysak bu anlamı kader haritasının geometrisiyle ilişkilendirebileceğimizi umuyoruz. Şimdi tartışacağımız kanat diskinde ardışık *kompartımanlar arasında sınır oluşumu* fenomeni, konuyla ilgisiz gibi görünse de aslında bize yukarıda sorguladığımız ilişki konusunda önemli ipuçları sunabilir. On ikinci bölümde tartışılan ve komşu olmayan dokularda da komşu gelişim programları olabileceğini ileri süren kombinatoryal epigenetik kod temelinde bu konuya daha net bir anlam kazandırabileceğiz.

Kanat Diskinde Ardışık Kompartımanlaşma

Drosophila'da *kompartıman sınırları* bu sınırları aşmayan hücre soylarına sahip olan doku bölgelerini birbirinden ayıran hatlar oluşturuyor. Bu da kompartıman sınırlarının *klonal restriksiyon* hatları olduğunu gösteriyor. Bu tür sınırların varlığı *mitotik rekombinasyon* adı verilen bir genetik teknik sayesinde keşfedildi ve bu konumuz açısından yararlı bir nokta.

Drosophila'da anne ve babadan gelen homolog kromozomlar sinaps yapıyor, bu da kırılmalara ve homologlar arasında rekombinasyonlara olanak veriyor. Somutlarsak, bu rekombinasyonlar mitoz sırasında iki kardeş kromatidin replikasyonundan sonra gerçekleşiyor (Garcia–Bellido 1975; Becker 1978). Sine-

ğin çekinik bir y mutantı için heterozigot olduğunu ve iki kopyanın mutant gen olması durumunda kılların her zamanki gibi kahverengi olmak yerine sarı olacağını varsayalım. Bu durumda y/y sarı kıllara yol açarken, y/+ ya da +/+ kahverengi kıllar doğuracaktır. Rekombinasyon sonucunda oluşan iki kardeş hücreden biri +/+, diğeri ise y/y olabilir. Mutant y geni için homozigot olan yavru hücre ve *onun* soyundan gelen hücreler y/y olarak kalacaktır. Bu durumda bu y/y klonu soyundan gelecek bütün hücrelerde kıllar sarı olacaktır. Bu türden mitotik rekombinasyon teknikleri kullanılarak, bir hücreyi ve onun soyundan gelen bütün hücreleri işaretlemek mümkün. Dolayısıyla, erginin kütikülünde bu sarı klonun uzaysal konumunu belirlemek ve bu sayede erginin hangi parçasının ilk baştaki y/y hücresinin soyundan gelen hücreler tarafından oluşturulduğunu saptamak mümkün. (Bütün y/y hücreleri kıl oluşturmadığı için, bu yavru hücrelerin hepsini görüntülemenin mümkün olmayacağı açık.) Hangi hücrenin genetik olarak "işaretleneceğine" karar vermek mümkün olmasa da, X ışınlarıyla mitotik rekombinasyon gerçekleşmesi sağlanarak hücrenin hangi gelişim aşamasında işaretlendiğini tanımlamak mümkün.

Bu mitotik rekombinasyon tekniğini kullanan Garcia–Bellido, Ripoll ve Morata (1973), 1976) ve Garcia–Bellido (1975) klonal restriksiyon hatlarını saptadılar. Bu çalışmacılar hücreleri gelişimin erken evrelerinde, embriyon yaşamının ortalarında işaretlediler. Olgunlaşan ergin sineklerin kanatlarını incelediler ve şaşkınlıkla kanadın ya arka yarısında ya da ön yarısında işaretlenmiş geniş hücre klonları olduğunu gördüler. Bu klonlar farklı sineklerin kanatlarında birbiriyle örtüşen bölgeleri kaplıyordu. Ancak çarpıcı olan hiçbir klonun anterior ve posterior kanat yüzeylerini iki farklı kompartıman şeklinde birbirinden ayıran belli bir sınırı geçmemeleriydi. Bunun yerine, arka bölgede yer alan geniş bir klon bu sınıra dayanıp sınır boyunca yüzlerce hücre boyunca yayılıyor; öte yandan ön bölgede yer alan bir klon da aynı şeyi yapabiliyordu. Başka türlü ifade edersek, göründüğü kadarıyla işaretlenmiş klonlar bu sınırlara saygı gösteriyorlar ve sınırın ötesine geçmiyorlardı. İşte kompartıman sınırı teriminin işlemsel tanımı bu davranışı temel alıyor (Crick ve Lawrence 1975; Garcia–Bellido 1975).

Garcia–Bellido ve çalışma arkadaşları daha sonra farklı zamanlarda gerçekleştirilen işaretlemelerde ardışık kompartıman sınırları oluştuğunu ve bu sınırların olgunlaşma sürecindeki kanadı birbiri ardına dizilen, giderek daralan alt bölgelere ayrıştırdığını gördüler. Şekil 14.19*a*'da ergin bir sinekteki kompartıman sınırları görülüyor. Şekil 14.19*b*'de de aynı sınırların üçüncü instar larva kanat diskindeki izdüşümleri gösteriliyor. İlk anteroposterior sınır larva yaşamının erken evresinde oluşuyor. İkinci sınır olan dorsoventral sınır birinci instar evresinde oluşuyor ve dorsal ve ventral kanat yüzeylerini birbirinden ayırıyor. Ergin kanatta iki epitel yüzeyi bulunduğu için, bu sınır daha sonra oluşacak kanat kenarını kapsıyor. Dorsoventral sınırın oluşmasından önce, klonlar dorsal yüzeyden ventral yüzeye uzanabiliyorlar, ama anteropos-

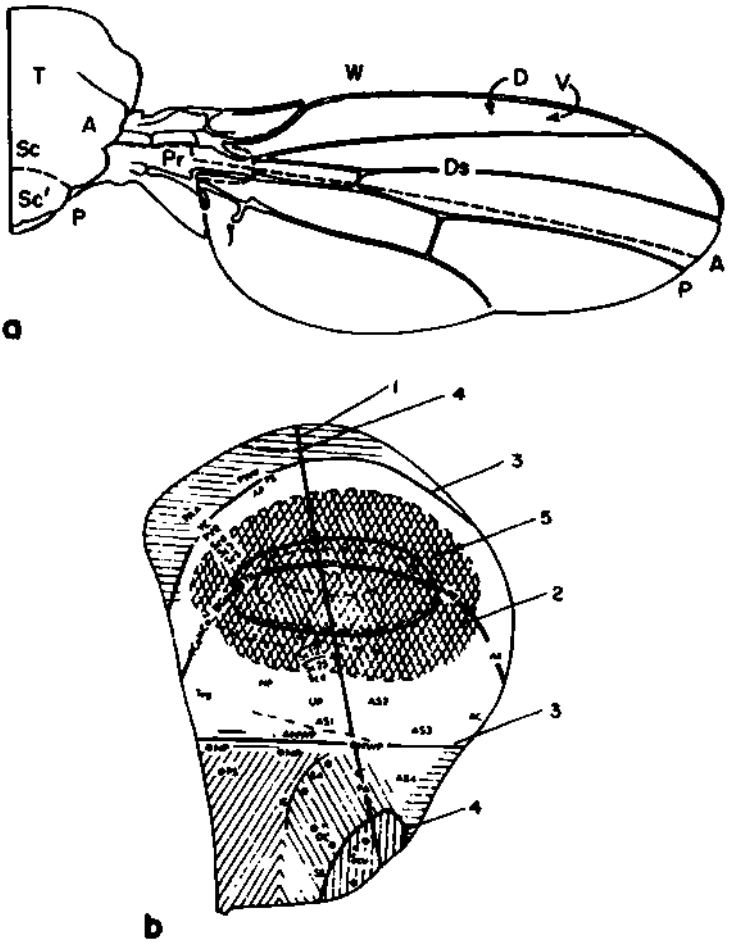
terior sınırı aşamıyorlar. Dorsoventral sınırın oluşmasından sonra klonlar *hem* anteroposterior sınıra *hem de* dorsoventral sınıra saygı göstermek zorunda kalıyorlar. Böylece hücreler artık daha dar alt gruplara hapsoluyorlar. Dorsoventral sınırın oluşmasından kısa bir süre sonra üçüncü bir sınır daha beliriyor; bu sınır da diskteki göğüs bölgelerini kanat yaprağı bölgesinden ayırıyor. Bu kanat–göğüs sınırı çok ilginç. Kanat diskinin kader haritası (Şekil 14.5*a* ve 14.19*b*) kanat yaprağının diskin orta bölgesinden, buna karşılık ventral ve dorsal göğüs bölgelerinin kanat diskinin iki ucundan kaynaklandığını gösteriyor. Dikkat ederseniz göründüğü kadarıyla ***birbirinden uzak bölgelerin***, burada diskin iki ucunun, kaderi aralarındaki orta bölgeden daha fazla birbirine benziyor. İkinci instar evresinde bir başka kompartıman sınırı dorsal göğüs bölgesini alt bölgelere ayırıyor. Üçüncü instar evresinde oluşan son sınır da distal kanat yaprağını proksimal kanat eklemi bölgesinden ayırıyor.

Sınırların üçüncü instar kanat diskine yansıtılmış izdüşümü (Şekil 14.19*b*) kanadın belli bir sırayla birbiri ardına alt bölgelere ayrıldığını gösteriyor. Şimdi de kompartıman sınırlarının tahmini anlamını tartışacağız ve bunun ardından bu sınırların oluşum sırasını ve geometrisini kontrol altına tutabilecek mekanizmaları ele alacağız.

Kompartıman Hipotezi ve Yine Bir İkili Kombinatoryal Epigenetik Kod

Garcia–Bellido (1975) ve çalışma arkadaşları (Morata ve Lawrence 1975, 1977; Lawrence ve Morata 1977) tarafından önerilen merkezi önemde bir hipotez [A central hypothesis] kompartıman sınırlarının farklı gelişim süreçlerine adanmış hücre bölgelerini birbirinden ayırdığını ileri sürüyor. Buna göre anteroposterior sınır anterior ve posterior hücrelerin farklı kararlara vardıklarını yansıtıyor. Bu hipoteze ilişkin olarak, bir kompartıman sınırının varlığı kendi başına yalıtılmış hücre bölgelerinin farklı gelişim süreçlerine adandığını kanıtlamaz demekle işe başlayalım. Örneğin bu hat, hattın oluştuğu anda adanmışlık açısından birbirinin aynı olan hücreleri birbirinden ayıran bir hücre ölümü hattı olabilir. Bununla birlikte, mantıksal açıdan yetersiz olsa da bu hipotezin inandırıcı olduğu açık. Hücrelerin belli bir ergin vücut bölgesini oluşturmaya adanmalarının, üçüncü instar imago diski evresinde ortaya çıkan kalıtsal bir nitelik olduğunu biliyoruz. Bu durumda, eğer anterior ve posterior kompartımanlardaki hücreler farklı süreçlere adanıyorlarsa, ama her biri sırasıyla anterior ya da posterior kompartımanın gelişigüzel bölgelerini oluşturma yeteneklerini koruyorsa, bu hücrelerin soyundan gelen hücreler kısıtlanarak yalnızca söz konusu kompartımana ait yapıları oluşturabilirler ve asla diğer kompartımana ait yapıları oluşturamazlar. Bu durumda hücresel kalıtsallık artı sınırlı bir eş potansiyellilik kompartıman sınırları anlamına gelecektir.

Kompartıman sınırlarının farklı kalıtsal adanmışlık bölgelerini birbirinden



Şekil 14.19 (a) Göğüs ve kanat üzerindeki beş kompartıman sınırı çizgisi. A, anterior; D, dorsal; Ds, distal kanat; P, posterior; Pr, proksimal kanat; Sc, scutum; Sc', scutellum; T, thorax (göğüs); V, ventral; W, kanat (wing). (From Garcia–Bellido 1975) (b) Gelişme sürecindeki kanat–göğüs diskinde birbiri ardına ortaya çıkan beş kompartıman sınırı: 1, anteroposterior sınır; 2, dorsoventral sınır; 3, kanat (diskin orta bölgesi)–göğüs (iki uç bölge) sınırı; 4, scutum–scutellum sınırı; 5, proksimal–distal kanat sınırı. Kısaltmalar için bkz. Şekil 14.5. (Kader haritası Bryant'tan alınmıştır; 1975)

ayırdığı hipotezini kabul ettiğimizi varsayalım. Bu durumda nihai kompartımanlardan herhangi birindeki hücrelerin ***farklı bir dizi adanmışlık sürecinden geçmiş olması gerekecektir***. Böylece bir hücre posterior değil anterior, ventral değil dorsal, göğüs değil kanat, distal değil proksimal olma süreçlerinden geçecektir. Bu durumda bu kararları ***ikili*** seçenekler arasındaki seçimler olarak

düşünebiliriz; bu durumda her bir nihai kompartımandaki hücreleri bir ikili kararlar kombinasyonu olarak ele alabiliriz. Yani on ikinci bölümdeki gibi bir kere daha hücrelerin *ikili kombinatoryal epigenetik kod* tarafından betimlendiği bir tabloyla karşı karşıya kalıyoruz!

Başka bazı araştırmacılar, uzuv, göz, proboscis ve genital organlar gibi diğer önemli imago disklerini incelediler (Steiner 1976; Dubendorfer 1977; Baker 1978; Morata ve Lawrence 1978; Struhl 1981a). Kompartıman sınırları yalnızca kanat diskinde oluşmuyor, diğer önemli disklerin de benzeri ardışık sınırlarla alt bölümlere ayrıldığı görülüyor. Nitekim, aşağıda ayrıntılı olarak tartışacağımız gibi, göründüğü kadarıyla embriyonun erken evrelerinde de ardışık kompartımanlaşma süreçleri yaşandığı bir gerçek.

Kompartımanların Hücrelerin Alternatif Adanmışlık Alanları Olduğunu Gösteren Kanıtlar

Kompartımanların, gelişim sürecinde hücrelerin alternatif adanmışlık durumlarını benimsemeleri sonucunda ortaya çıkan farklı hücre gruplarını birbirinden ayırdığını kanıtlamak için birkaç kanıt dizisi üzerinde duruluyor. Bu hipotez belli bir kompartımandaki bütün hücrelerin belli bir geni ya da gen kümesini ya da aynı şekilde belli antijen kümelerini paylaşabileceklerini düşündürüyor. Brower, Piovant ve Reger (1985) yaptıkları taramalarda imago dokularına karşı monoklonal antikorları araştırdılar ve özgül olarak kanat diskindeki bütün dorsal dokularla reaksiyona giren bir antikor ve kanat diskindeki bütün ventral dokularla reaksiyona giren bir başka antikor saptadılar. Bu iki tür antikoru kapsayan kompartımanlar, gelecekte kanat kenarıyla ve dorsoventral kompartıman sınırıyla uyumlu olacağı varsayılan hilal şeklinde bir hat boyunca bitişik ilerliyorlardı. Bu bir kanıt olarak kabul edilirse, bu iki antikorun reaksiyona girdiği bölgelerin birden çok nihai kompartımanı kapsaması ve bu nihai bölgelerin hepsinin ya dorsal ya da ventral olması gerçekten ilginç. Bunun tam da herhangi bir kompartımanlar kümesine kombinatoryal kod hipoteziyle yaklaşıldığında karşılaşacağımız türde genel bir ifade olduğunu görüyoruz.

Kompartımanların hücrelerin farklı adanmışlık bölgelerini oluşturduğuna ilişkin ikinci bir kanıt dizisiyle de bazı mutantların kompartıman bölgeleri üzerinde etkili olduğu, dönüşen bölgenin daha dar bir bölgeyi kapsayabildiği ama bir kompartıman sınırıyla çevresinden ayrıldığı ileri sürülüyor. Örneğin, Morata ve Lawrence (1975) ve Lawrence ve Morata (1976a) *engrailed–1* mutantının kanat diskindeki posterior kompartımanın bir kısmını ayna görüntüsü şeklinde bir anterior kompartımana dönüştürdüğünü ileri sürüyorlar. Nitekim, aşağıda anlatılacağı gibi, *engrailed* mutantının sineğin vücut planındaki her bir segmentin posterior kompartımanını anterior kompartımana dönüştürdüğü düşünülüyor. Öte yandan *bithorax* mutantının (Lewis 1978, 1981) arka göğüs halter bölgesinde anterior kompartımanın çeşitli bölümlerini kanada dönüş-

türdüğü, *postbithorax* mutantının da halter bölgesinin posterior kompartımanını posterior kanada dönüştürdüğü bildiriliyor (Lawrence ve Morata 1976a).

Bunlar önemli veriler ama bütünüyle ikna edici oldukları söylenemez. Karlsson'ın (1984) belirttiği gibi, *engrailed–1* tarafından gerçekleştirilen dönüşüm tam bir dönüşüm değil. Yine de, bu kanıtlar çok düşündürücü. Hipotezi kabul ettiğimiz ölçüde, bunun iki önemli sonucu olduğunu söyleyebiliriz:

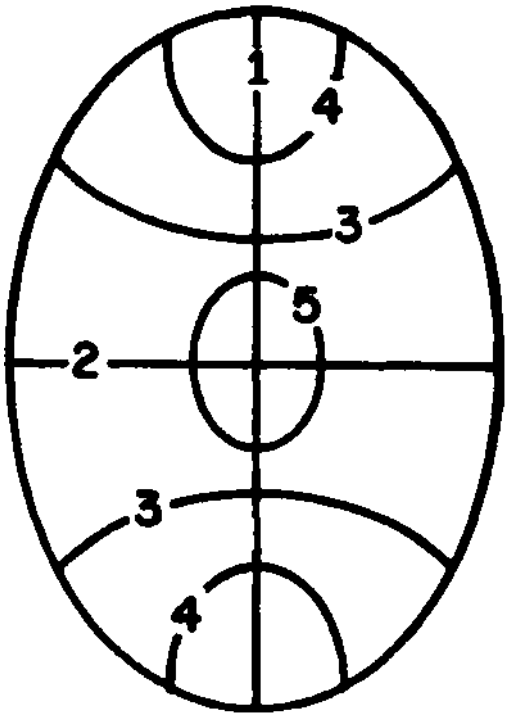
1. Kanat diski ve belki de *Drosophila*'daki diğer bazı bölgeler giderek küçülen örtüşmelerle birbiri ardına alternatif gelişimsel adanmışlık alt bölümlerine ayrılıyor.
2. Bu adanmışlıkları bir kombinatoryal epigenetik kodla temsil etmek mümkün olabilir.

On ikinci bölümde transdeterminasyon fenomenlerinin de bizi aynı iki sonuca götürdüğünü görmüştük.

Reaksiyon–Difüzyon Modellerinin Ardışık Kompartıman Sınırları Oluşmasına Uygulanması

Kompartıman sınırları geometrisi hayranlık verici bir fenomen. Önce iki katlı simetriyi ele alalım. Anteroposterior ve dorsoventral sınırlarla tanımlanan dört parça, aslında birbirinin ayna simetrik örüntüsünü oluşturan bölgeler (Şekil 14.19*b*). Bir an için kanat diskindeki çizgilerin çok düzenli olmadığını göz ardı edip, onları Şekil 14.20'deki gibi elips şeklinde idealize edelim. Bu durumda iki katlı simetri açıkça ortaya çıkıyor. Kompartıman sınırları neden böyle bir simetri yapısına sahip olmak zorunda? Neden gözlemlenen sırayla oluşuyorlar? Neden kabaca bu noktalardan geçiyorlar?

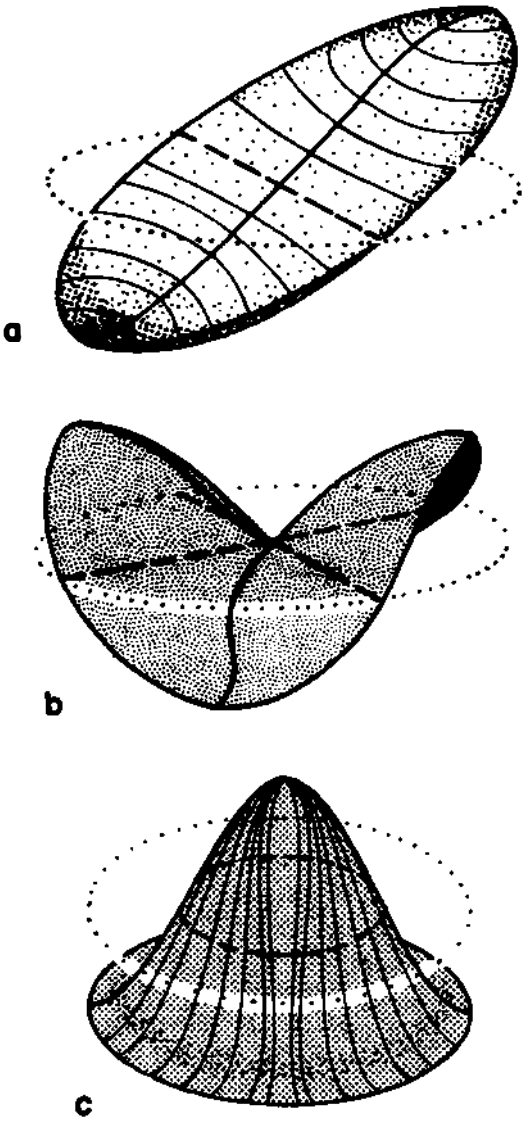
Turing modelinin ya da genel olarak Laplace operatörünün iki boyutlu bir yüzeydeki doğal "öz fonksiyon" örüntülerinin *Drosophila*'nın kanat diski ve diğer diskleri üzerindeki kompartıman sınırlarının ardışık oluşumunu ve simetrilerini açıklamaya çok yaklaşması çarpıcı bir olgu. Reaksiyon–difüzyon sisteminin yarattığı iki boyutlu kimyasal örüntüler tek boyutlu örüntülerden daha karmaşık. Bununla birlikte, doğrusal kararlılık analiz sonuçlarına dayanan beklentiler açısından ele alındığında, ortaya çıkan iki boyutlu örüntülerin yine Laplace operatörünün iki boyutlu bir uzaysal bölgede uygun sınır koşullardaki öz fonksiyonlarına denk düştüğünü görüyoruz. Dairesel bir bölgede öz fonksiyonlar Bessel fonksiyonlarıyla, elips şeklindeki bir bölgedeyse Mathieu fonksiyonlarıyla elde ediliyor (McLachlan 1947; Morse ve Feshbach 1953; King ve Wiltse 1958; Abramowitz ve Stegun 1972). Dairesel bölgede nodal öz fonksiyon çizgileriyle radyal hatlar ve eş merkezli daireler oluşuyor; aslında bunlar bir dairenin doğal koordinatları. Homojen hal bir öz fonksiyon. Şekil 14.21'deki uzaysal örüntülerin ilkinde (*a*) dairenin bir tarafında düşük olan, karşı tarafta



Şekil **14.20** *Kanat diski üzerindeki beş kompartıman sınırının bir elipse yansıtılmış izdüşümü. Bu çizgiler aynı zamanda reaksiyon–difüzyon modelinde, büyüme sürecinde eksen oranları ana ekseni uzatacak şekilde değişen bir elips üzerinde yer alan ardışık öz fonksiyonların tahmini nodal çizgilerine denk düşüyor.*

ise tepe noktasına ulaşan bir gradyanla karşılaşıyoruz. Bu dağılım sonucunda dairenin etrafında dönen ve tek bir maksimum ve minimumu olan bir kosinüs örüntüsü oluşuyor. Aynı durum merkezle çember arasındaki her yarıçap mesafesi açısından da geçerli, ama tek sinüzoidin genliği merkeze doğru azalıyor ve merkezde sıfır oluyor. X_0, Y_0 kalıcı kimyasal değerleri daireyi kesen bir ***doğrusal çap nodal çizgisi*** oluşturuyor. Ortaya çıkan ikinci örüntü de (Şekil 14.21*b*) buna benziyor, ama bu kez dairenin çemberi etrafında iki sinüzoidal dalgalanma gerçekleşiyor; bunlar dairenin çevresindeki açının iki katının kosinüsüyle belirleniyor ve başlangıç noktasından itibaren eksenlerden biri boyunca aşağı doğru, ortogonal eksen boyunca da yukarı doğru bükülen ***eyer şeklinde bir yüzey*** yaratıyor; kalıcı hal nodal çizgi kimyasal değerleri olan X_0 ve Y_0'nun ikisi de birbirine dik olarak kesişen çizgiler boyunca var oluyorlar. Uzaysal tek boyutta daha yüksek sinüzoidal frekanslara benzeyen daha yüksek modlar bir daire üzerindeki diğer öz fonksiyonlar. Daireyi farklı açılarla çevreleyen ve tam sayılı tepeleri ve vadileri olan bu ışınsal örüntüler yanında, açısal değişkenlik göstermeyen, bunun yerine merkezle dairesel bir bölgenin kenarı arasında farklı yarıçap mesafelerinde eş merkezli nodal çizgi daireleri oluşturan farklı bir örüntü kümesi daha var. Bu örüntülerin şekil 14.21*c*'de gösterilen en basiti

tepe tarzında bir örüntü; merkezinde bir tepe var ve aşağıya doğru düşerek tepenin çevresi boyunca aynı minimal değerde dolanan bir örüntü oluşuyor. X_0, Y_0 kalıcı hali dairenin merkezini çevreleyen bir halka oluşturuyor. Daha karmaşık radyal örüntülerde merkezde bir tepe ve kenarları bordür şeklinde yükselen dairesel bir vadi ortaya çıkıyor. Genellikle dairede öz fonksiyon örüntülerinin X_0 ve Y_0'nin bulunduğu noktalara denk düşen nodal çizgileri, doğal kutupsal koordinatlar boyunca –yarıçaplar ya da eş merkezli daireler boyunca– uzanıyor.



Şekil 14.21 (a) Ölçekli yarıçapı 1,82 olan bir dairede dalga örüntüsü. Örüntü J1(kr) (birinci derece Bessel fonksiyonu) ile ifade edilen bir radyal bölümle cos ⊠ ile ifade edilen açısal bölümün çarpımıyla hesaplanıyor. Kesik çizgilerle gösterilen sıfır konsantrasyonlu nodal çizgi (kalıcı hal) dairenin bir çapı boyunca ilerliyor. Noktalarla temsil edilen daire ise dairesel yarıçapı gösteriyor. (b) Ölçekli yarıçapın 3,1 olduğu koşullarda J2(kr) cos 2⊠ ile oluşan dalga örüntüsü. Kesik çizgiler iki dik çap üzerindeki nodal çizgileri gösteriyor. (c) Ölçekli yarıçapın 3,8, J0(kr) türevindeki sıfır yarıçapın da sınır koşuluna eşit olduğu koşullarda oluşan dalga örüntüsü. J0(kr) cos 0⊠ örüntüsünde açısal varyasyon yok. Nodal çizgi dış yarıçapla eş merkezli.

Elips üzerindeki öz fonksiyonlarda da, yine elipsin doğal kutupsal koordinatları temelinde benzer nodal çizgiler var (McLachlan 1947) (Şekil 14.20). Bunlar tıpkı eş merkezli daireler gibi eş odaklı elipsler ve yarıçaplar gibi parabol çiftleri oluşturuyorlar. Örneğin, basit örüntülerde elipsin uzun ya da kısa ekseni boyunca uzanan monoton bir gradyan bulunuyor ve bu gradyan elisin orta bölgesinde yüksek, uzunlamasına iki uçta ise düşük oluyor; tepe örüntülerinde açısal bileşenler bulunmuyor. Bu arada dikkat ederseniz, elips üzerindeki nodal çizgilerin ikili simetrisinin tıpkı kanat diskindeki kompartıman sınırlarına benzediğini görebiliyoruz. Herhangi bir karmaşık örüntüde hem büyük hem de küçük eksen temel alındığında elipsin dört parçasının ayna simetrik örüntüler olduğu görülüyor. Bu da Laplace operatöründen kaynaklanan örüntülerde doğal olarak bu simetrilerin ortaya çıkacağı anlamına geliyor.

Birbiri Ardına Kompartıman Sınırlarının Oluşumu: Bir Çatallanma Dizisi

Bir elips üzerindeki nodal öz fonksiyon çizgilerinde gördüğümüz simetri kanat diski üzerindeki kompartıman sınırlarında gözlemlenen simetriyle neredeyse birbirinin aynı. Ama bu sınırlar birbiri ardına ortaya çıkıyor. Bu ardışık oluşumda reaksiyon–difüzyon modelinin ne ölçüde doğal bir rol oynadığını anlamak için, beşinci bölümde ele aldığımız çatallanmalar fikrine geri döneceğiz. Hatırlarsanız, dinamik sistemde bir parametre yavaşça değişirse, dinamik davranış, örneğin çekim havzalarının davranışı da belli bir aralıkta hafifçe değişiyordu. Buna karşılık kritik parametre değerlerinde davranışın sarsıcı ölçüde değiştiği gözlemlenebiliyordu. Daha önce dile getirilmiş örnekler arasında bir engelin üzerinden akış hızı arttıkça girdapların oluşmaya başlaması ve bir sıvıda ısınan bir tabakanın altındaki ve üstündeki sıcaklık farkı arttıkça Benard hücrelerinin görünmeye başlaması sayılabilir. Bu da bir dinamik sistemi etkileyen parametre kümesinin alt bölümlere ayrılabilecek bir *parametre uzayı* oluşturduğu anlamına geliyor. Herhangi bir alt bölümün içinde dinamik sistemin davranışı hemen hemen aynı kalacak, buna karşılık alt bölümler arasındaki çatallanma sınırının aşılması keskin davranış değişikliklerine yol açacaktır. Turing benzeri modellerde kritik önem taşıyan iki parametreden biri difüzyon sabiti oranı (D_x/D_y), diğeri ise reaksiyon sisteminin yerleştirildiği fiziksel bölgenin toplam uzunluğu ya da büyüklüğü. Artık, bu parametreler yavaşça değiştiğinde sistem tarafından oluşturulan örüntülerde sıçrayıcı değişiklikler olacağını görebiliyoruz.

Bir kez daha $\lambda = f(k)$ yayılım ilişkisini ele alalım (Denklem). İlgilendiğimiz eğriler olan $0 < L_1 < L_2 < \infty$ pozitif öz değerlere sahip olan, tek bir dalga sayısı, dolayısıyla da dalga boyu aralığı bulunan eğrilerde kimyasal sistem örüntüleri bu dalga boyu aralığında kuvvetlendirecektir. Ama ***bunun yanında*** sınır koşullarının da karşılanıyor olması gerekir. Dolayısıyla, toplam uzunluğu L_1

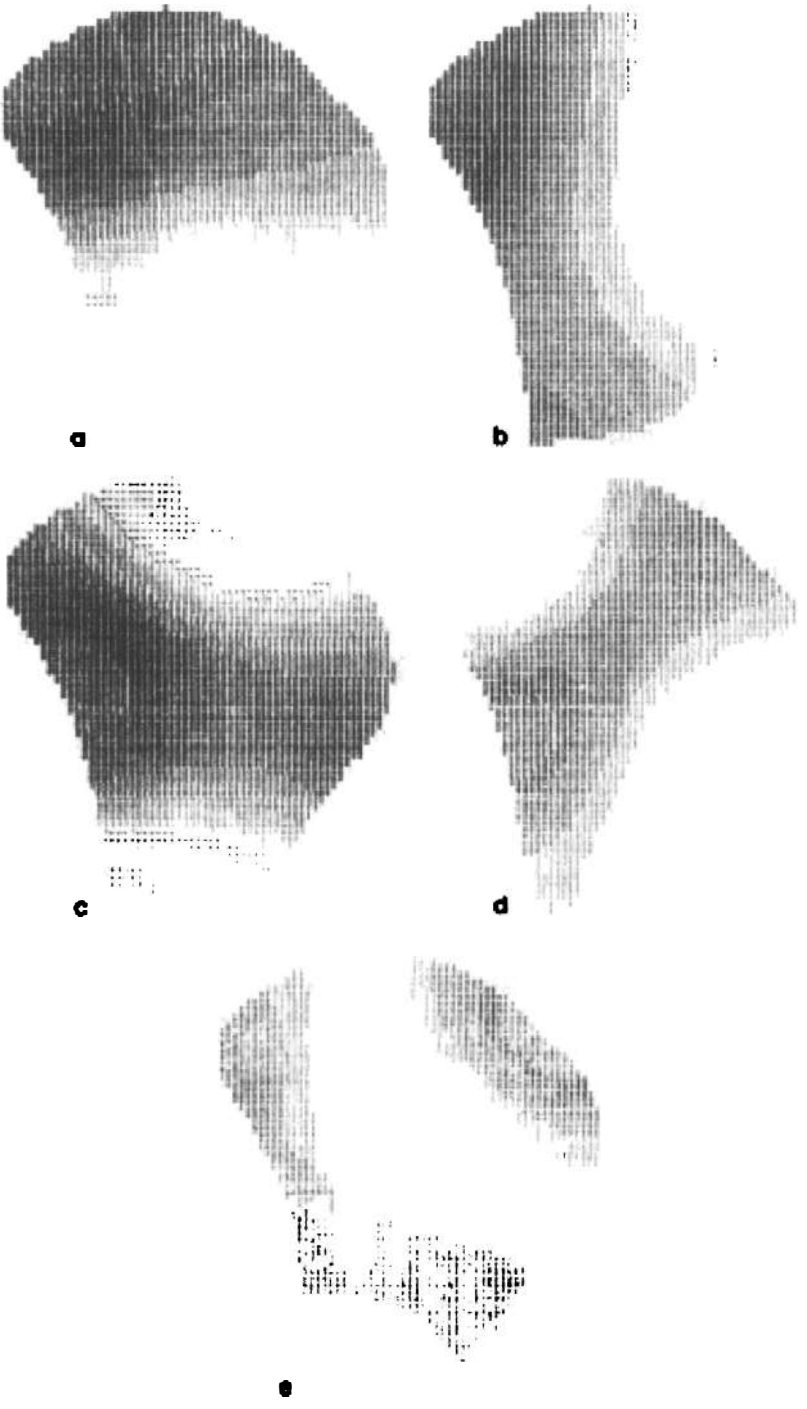
değerinin altında olan bir halkayı ele alalım. Bu halkaya uyan en uzun dalga boyu L_1'den küçük olacaktır ve böyle dalga boyları dinamik sistemde sonlandırılacaktır. Dolayısıyla, yeterince küçük halkalarda homojen hal bütünüyle kararlı olacaktır. Ortaya herhangi bir örüntü çıkmayacaktır. Halkanın yavaşça genişlediğini düşünelim. L_1 uzunluğuna ulaştığında kuvvetlenebilen bir dalga boyu örüntüsü periyodik sınır koşulu karşılayacak ve ilk mod ortaya çıkacaktır. Bunun kritik önemi açıkça ortada: Küçük bir sistem giderek büyürken, başlangıçta ortada herhangi bir örüntü yok; sonra kendiliğinden bu bölgeye uyan en uzun dalga boyu beliriyor.

Halka sisteminin uzunluğu arttıkça, birbiri ardına, dalga formları giderek daha karmaşıklaşan bir dizi örüntü kuvvetlenecek ve sönümlenecektir. Turing sisteminin parametrelerinin gerektiği gibi ayarlanması yoluyla, $\lambda = f(k)$ yayılım ilişkisi de ayarlanabilecek, böylece $0 < L_1 < L_2 < \infty$ arasındaki dalga boylarının yalnızca çok dar bir aralığındakiler kuvvetlenebilecektir. Konuyu somutlamak için bu limit durumu inceleyelim ve yalnızca doğrusal kararlılık analizinin tam olarak uygulanabileceği düşük genlikli örüntüleri ele alalım. Bu durumda halka uzunluğu L_2 düzeyini geçtiğinde halkanın etrafındaki tek sinüzoidal aşırı uzun olacak ve dinamik sistem tarafından sonlandırılacaktır. Buna karşılık, iki tepe noktalı örüntü olan $\sin 2x/L$ durumunda dalga boyu ikili ardışık örüntülerin sığmasına yetmeyecek kadar kısa olacak, bu nedenle o da kuvvetlenemeyecektir. Bu durumda başlangıçtaki $\sin x/L$ örüntüsü sönümlenerek uzaysal homojen kalıcı haline geri dönecektir. Halkanın uzunluğu $2L_1$ olduğunda iki tepesi ve iki çukuru olan bu ikinci örüntü gereksinimlere uyacak ve kuvvetlenecektir. Halka daha da genişlediğinde bu örüntü aşırı uzun olduğu için kuvvetlenemeyecek, bu durumda yeniden sönümlenecektir. Görüldüğü gibi, halka genişleyip uzunluğu arttıkça *birbiri ardına* öz fonksiyonu örüntüleri ortaya çıkıyor ve sönümleniyor. Bu da aynı X ve Y kimyasal değişkenlerinin birbiri ardına, her biri halka bölgesinde Laplace operatörünün öz fonksiyonu olan farklı geometrik yapılarda, farklı gradyan örüntüleri oluşturacakları anlamına geliyor. Dolayısıyla, parametre uzayının ayrık bölgelere bölünmesinin bu sistemler sınıfının doğal bir niteliği olduğunu anlıyoruz. Parametrenin ayarı yavaşça değiştikçe, sistem ayrık bölgelerden geçiyor, böylece birbiri ardına farklı örüntüler ortaya çıkıyor ve sönümleniyor. Böyle en basit bir durumda, izin verilen L_1 ile L_2 dalga boyu aralığının çok dar olmasına yol açan bu kısıtlama nedeniyle tek seferde yalnızca tek bir örüntü ortaya çıkabiliyor. Ama bu durumda bile halkanın yeterince uzayabilecektir ve L_1 uzunlukta $N + 1$ sayıda kısa dalga boyu örüntüsü halkaya yerleşebilirken, L_2 uzunlukta N sayıda uzun dalga boyu örüntüsünün de halkaya yerleşmesi mümkün olacaktır. Bu noktada doğrusal kararlılık analizi her iki örüntünün de birlikte büyüyebileceğini, ama nihai örüntüye öz değeri daha yüksek olan örüntünün egemen olacağını öngörüyor. Daha genel olarak ele alırsak, L_1–L_2 penceresi daha geniş olduğunda, bölge genişledikçe birkaç modun eşzamanlı büyüyebileceğini söyleyebiliriz.

Büyüklük gibi bir parametre yavaş yavaş artarken, reaksiyon–difüzyon modelleriyle birbiri ardına bir dizi örüntü oluşması önemli bir bulgu. Bir parametrenin ayarlanması sırasında ortaya çıkan böyle dizilere *çatallanma dizileri* adı veriliyor. Büyüklük yanında, oran sabit tutulurken difüzyon sabitlerinin mutlak değerleri de değiştirilebiliyor. Difüzyon sabitlerindeki azalma uzunluktaki artışa eşdeğer oluyor. Nitekim, büyüklük doğru üzerinde $\sqrt{D}$'ye göre, iki boyutlu düzlemde de D'ye göre, vb, değişiyor (Arcuri ve Murray 1986). Mekanokimyasal modellerde de benzer niteliklerin ortaya çıktığı görülüyor (Odell, Oster vd. 1981; Goodwin ve Trainor 1985).

Kanat diski üzerindeki kompartıman sınırları disk büyüdükçe ardışık olarak ortaya çıkıyor. Dolayısıyla, hem geometrileri hem de kanat diski üzerinde kompartıman sınırlarının oluşum sırasını açıklamada bir çatallanma dizisine başvurmakta yarar var (Kauffman, Shymko ve Trabert 1978; Kauffman 1979; Kernevez 1980). İlk olarak ortaya çıkan anteroposterior sınırı kanat diskinin oluşmasından önce blastoderm evresinde görüyoruz. Bu durumda bu sınırın embriyonun erken evresinde var olması gerektiği sonucuna varabiliriz. Diğer kompartıman sınırları kanat diskinin üzerinde oluşuyorlar, dolayısıyla da modelle açıklanmaları gerekiyor. Şekil 14.20'de basit bir elipste, elips büyüdükçe ve büyük ve küçük eksen oranı yavaşça değiştikçe, öz fonksiyon örüntülerinin nodal çizgilerinin birbiri ardına ortaya çıkışını görüyoruz. Şekil 14.22'de kanat diski büyüdükçe beliren ilk beş öz fonksiyon örüntüsü görülüyor. Şekil 14.22*a* uzun eksen boyunca tepe noktası bir uçta vadisi diğer uçta olmak üzere birinci örüntünün oluşması görülüyor. X_0,Y_0 nodal çizgisi küçük eksen boyunca yer alıyor. Modelde bu çizgi temelinde diskin ortasından geçen dorsoventral sınır beliriyor. İkinci örüntüde (Şekil 14.22*b*) elipsi kısa yoldan çapraz geçen tek bir maksimum ve minimum görüyoruz; bu noktada bir nodal çizgi ortaya çıksa anteroposterior ekseni tekrarlaması gerekiyor. Üçüncü de (Şekil 14.22*c*) uzunlamasına bir örüntü, ama iki uçta düşük değerler ortada ise yüksek değerler olduğunu görüyoruz. Nodal çizgiler kabaca önceki örüntüdeki ilk nodal çizgiye paralel bir çift parabol olarak beliriyor. Bu *çiftin* kanat–göğüs sınır hattına denk düştüğünü ve diskin iki göğüs ucunu ortadaki kanat bölgesinden ayırdığını düşünüyoruz. Dördüncü örüntüde (Şekil 14.22*d*) büyük ve küçük eksenleri çapraz kesen yay şeklinde iki nodal çizgi görülüyor; bu çizgilerden birinin (dördüncü) scutum–scutellar kompartıman sınırını oluşturduğunu düşünüyoruz. Beşinci öz fonksiyonda (Şekil 14.22*e*) görülen eş merkezli bir tepe örüntüsündeki nodal çizginin proksimal–distal kanat sınırına denk düştüğü kanısındayız.

Belirdiğini düşündüğümüz kimyasal örüntülerle gelişim sürecindeki adanmışlıklar arasında bağ aramamız çok doğal. Kompartıman hipotezi her bir sınırın çok farklı yollara adanan hücreleri barındıran bölgeler olduğunu düşündürüyor. Bu da X_0, Y_0 nodal çizgisinin bir kimyasal konsantrasyon eşiği olduğunu varsaymayı çekici kılıyor. Bu konsantrasyonun üzerindeki hücreler belli bir adanmışlığı, altındakiler de bir başkasını benimsiyorlar. Bu yaklaşıma göre, *aynı*



***Şekil* 14.22** *Kanat diski büyüme sırasında şeklini belli ölçüde korurken diskin şekli üzerindeki ilk beş öz fonksiyon.*

morfogenlerin birbiri ardına farklı biçimler alan gradyanları, uzayı ardışık alt bölgelere ayırarak farklı bir dizi gelişimsel adanmışlığa yol açıyor ve terminal bölgelerin her biri bir kombinatoryal epigenetik kod sözcüğüyle ayırt ediliyor.

Eleştiri

Birazdan bu modelin kusurlarını ele alacağız, ama önce başarılarının hiç de yabana atılamayacağını vurgulayalım. Modelde kompartıman sınırlarının belli bir sırayla oluşması gerektiği öngörülüyor. Ayrıca bu sınırların elipse özgü iki katlı simetriye uyması gerektiği ve uyduğu temel alınıyor. Model kompartıman sınırlarının kanat diski üzerindeki konumlarını açıklamaya çok yaklaşıyor. Hatalar öngörülerin gelişim sürecindeki disk üzerinden yapılmasına, gözlemlerinse ergin kanatla ilgili olmasına, daha sonra da geç üçüncü instar diske yansıtılmasına bağlı olabilir. Ayrıca, dikkat ederseniz ardışıklık, simetri ve konum öngörüleriyle bu model, dizinin hangi üyelerinin diğerlerinden önce geleceğini de öngörüyor. Böylece dorsoventral sınırın kanat–göğüs ve proksimal kanat–distal kanat sınırlarından, ve kanat–göğüs sınırının da proksimal kanat–distal kanat sınırından önce gelmesi gerektiğini öngörüyor. Nitekim, model aynı zamanda halter, göz–duyarga ve genital organ disklerinde ortaya çıkan sınırlara da gayet güzel uyuyor. Bacak disklerine ilişkin veriler, anterior ve posterior kompartımanların oluşması ardından, ek bir sınırla alt bölüm oluşumunun bu iki kompartımandan yalnızca birinde gerçekleşiyor olabileceğini de düşündürüyor (Steiner 1976). Eğer bu doğruysa, bu ikinci alt bölüm oluşumunu bu mekanizmayla açıklamak kolay olmayacaktır. Bir kez daha, bazıları mekanik ya da kemomekanik olan farklı bir takım mekanizmaların öz fonksiyonlarının birbirinin aynı olabileceğini vurgulamak istiyorum. Dolayısıyla, belki de bu tartışmada en önemli nokta şu: Farklı birçok mekanizmanın varlığı belki de, büyüklük ya da diğer parametreler değişirken uzayın ardışık alt birimlere ayrıldığına ve birbiriyle ilişkili ama aralarında küçük bazı farklılıklar olan öz fonksiyon örüntülerini kapsayan bir ailenin ortaya çıktığına işaret ediyor. Hiç değilse bu örüntüler gözlemlenen fenomenler kümesine çok benziyor.

Bütün başarılarına rağmen, doğrusallaştırılmış Turing modeli mükemmel değil. Birincisi, anteroposterior sınırı tekrarlayan çapraz mod gerekli değil. Bu modeli ilk formüle ettiğimizde (Kauffman, Shymko ve Trabert 1978), modelin tam halindeki doğrusal olmayan özellikler nedeniyle bu modun atlanabileceğini önerdik. (Birazdan bu noktaya geri döneceğim.) İkincisi, doğrusal analiz sınırları içinde her bir örüntünün polaritesi başlangıç koşulları tarafından belirleniyor. Bu durumda, ilk uzunlamasına mod belirdiğinde tepe noktasının elipsin üstünde mi yoksa altında mı yer alacağı başlangıç koşulları tarafından belirleniyor. Aynı şekilde, ikinci uzunlamasına örüntüde de tepe noktası diskin iki ucunda da olabiliyor orta bölgesinde de. Nodal çizgi kimyasal değerlerinin eşik değerler olduğunu varsaymak istersek, o zaman gelişmenin gerektiği gibi

ilerlemesi için kimyasal örüntülerin polaritesi belirleyici önemde olacaktır. Üçüncüsü, ortaya çıkan ilk birkaç öz fonksiyon örüntüsü uzay bölgesinin şeklindeki hafif değişiklikler karşısında dayanıklılığını koruyor, ama daha sonraki modlar değişikliklere çok duyarlı (Nicolis ve Prigogine 1977; Bunow, Kernevez vd. 1980; Kernevez 1980; Arcuri ve Murray 1986). Sonraki modların ortaya çıktığı bölgeler daha geniş olacağı için ve bölgenin bütünü göz önüne alındığında küçük sayılabilecek bir şekil bozukluğu bütün bir dalga boyuna yetecek uzunluğa ulaşacağından, bu duyarlılığın ortaya çıkmasını bekleyebiliriz. Dördüncü sorun da nihai kompartıman örüntüsünün kanat diski büyüklüğüne çok duyarlı olmaması. Aslında bu örüntü oluşumu modellerinde karşılaşılan genel bir sorun. Çoğu durumda aynı örüntü organizmanın ya da organın büyük bir bölümünü kapsayacak genişlikte olabiliyor. Asıl Turing model sınıfında, doğrusal kararlılık bölgesinde büyüklük karşısındaki bu duyarsızlıkla baş etmek hayli zor. Bölge genişliğiyle difüzyon–reaksiyon sabitlerini ölçeklendirerek baş etmeye çalışmak gibi bazı çözümlerin fazla pratik yaklaşımlar olduğu düşünülüyor.

Doğrusal Olmayan Reaksiyon–Difüzyon Modellerinin Analizi: Modların, Sırayla Belirlenen Polaritelerin ve Uzaysal Frekans–Çiftleyici Çatallanmaların Göz Ardı Edilmesi

Reaksiyon–difüzyon modelleri *Drosophila*'ya ve diğer sistemlere uygulandığında ortaya çıkan birkaç kusur doğrusal analizin sınırlılığını yansıtıyor olabilir. Şimdi göreceğimiz gibi, dile getirdiğim bu sorunların bir bölümünü, hatta belki de tümünü bütünüyle doğrusal-olmayan denklemlerle gidermek mümkün. Bazı kanıtlar ortaya çıkan örüntülerin beklenenden çok daha sağlam olduğunu düşündürüyor. Bu çalışmalar örüntülerdeki polaritelerin başlangıç koşullarına duyarlı olmadığına, bölgenin büyüklüğü ya da diğer parametrelerin değerleri arttıkça "gereksiz" bazı modların atlandığına ve uzayda frekans–çiftleyici çatallanmalar doğrultusunda güçlü bir eğilim olduğuna işaret ediyor.

Arcuri ve Murray (1986) genel olarak Turing modelleri sınıfının uzayda tek bir boyutta incelendiği çok dikkatli bir analiz gerçekleştirdiler. Bu çalışmada hem sınıfın üyelerin hepsini kapsayan doğrusal model hem de özgül bir bütünüyle doğrusal–olmayan model incelenmiş. Açık bir hat üzerindeki çeşitli sınır koşulları analiz ediliyor: (1) akış yok; (2) X_0, Y_0 kalıcı halde ayarlanmış bir ortamda uçlardan akış var; (3) ortamın kalıcı halin üzerinde ya da altında ayarlanması durumunda akış var; ve (4) başlangıç koşulları uzayda homojen değil. Yazarlar özellikle ortamın homojen kalıcı hale ayarlandığı ama sistem daha yüksek modların gerektirdiği genişliğe ulaşana kadar ilk modun baştan itibaren bölgede var olduğu koşullarda, sistemin büyürken sergilediği davranışları analiz ediyorlar.

Yazarlar modelde L_1–L_2 dalga boyu penceresi gibi sınırlı bir alanın kuvvetlenmesine izin veren parametreleri seçiyorlar ve analizde iki temel parametreyi

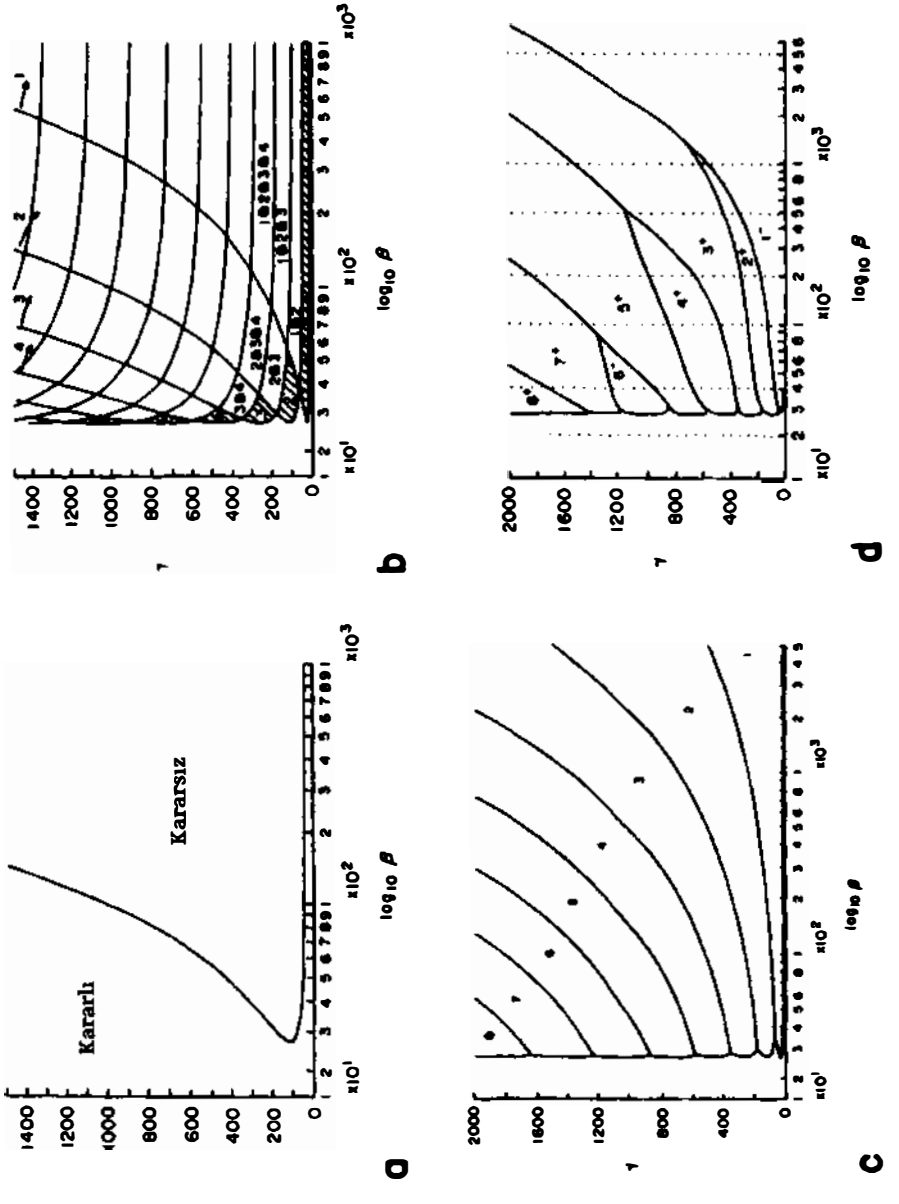
inceliyorlar: iki kimyasalın difüzyon sabitlerinin oranı olan $\beta = D_x/D_y$ parametresi ve bölge büyüklüğüne göre tek boyutta $\sqrt{\gamma}$, iki boyutta γ, vb ayarlanan γ parametresi. Bu son parametrenin mutlak difüzyon gücüyle ters orantılı olduğu da söylenebilir. Belirttiğimiz gibi, difüzyon gücünü azaltmak bölgenin genişliğini artırmakla aynı anlama geliyor. Öte yandan, γ reaksiyon terimlerinin toplam kuvveti temsil ediyor. Dolayısıyla, enzim aktivitesindeki artış γ değerini artırabiliyor.

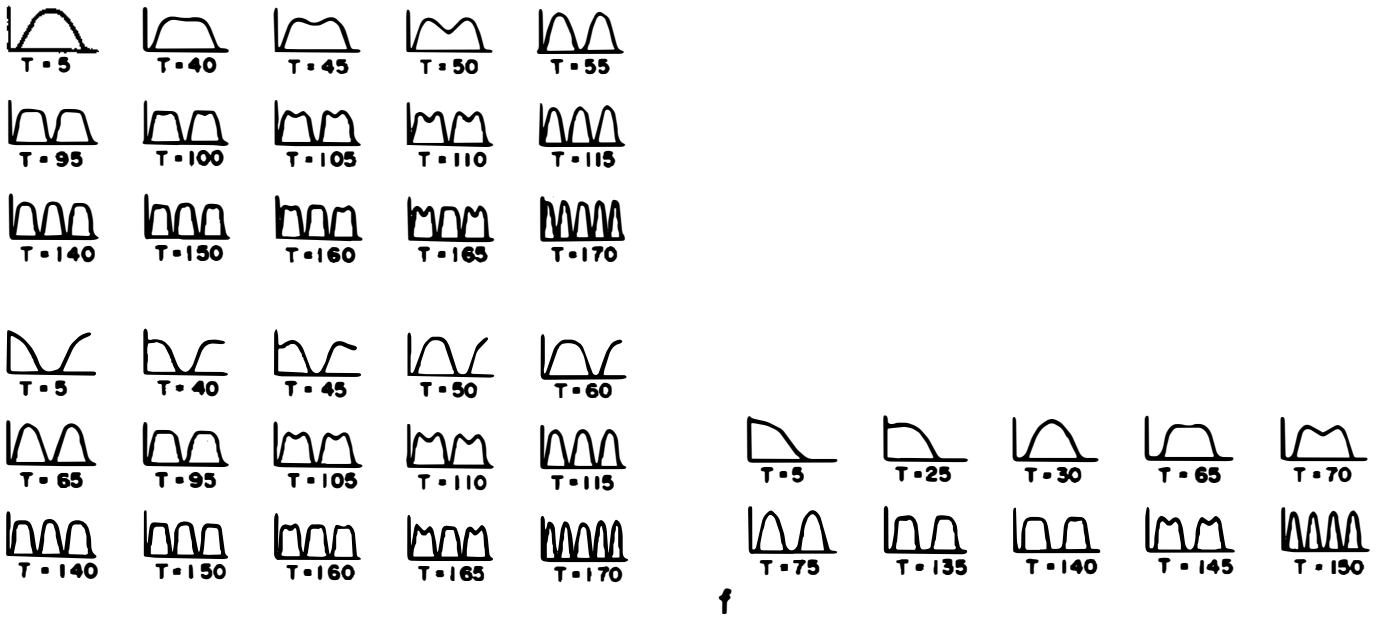
Modeldeki doğrusal olmayan nitelikler sonucunda, parametreler ayarlandıkça bazı örüntülerle bağlantılı parametre bölgelerinin büyüklüğü değişiyor. Şekil 14.23'te doğrusal kararlılık teorisinin parametre uzayında ya da "Turing uzayında" tek bir modun ya da bir modlar kombinasyonunun ortaya çıktığı bölgelerle ilgili dolaysız kestirimleri görülüyor. Şekil 14.23*b*'de her bir modun ya da modlar kombinasyonunun ortaya çıkacağı bölgeler, Şekil 14.23*c*'de de parametre uzayında tek bir doğrusal olmayan örüntünün egemen olduğu bölgeler görülüyor. Dikkat ederseniz, γ değeri arttıkça daha uzun dalga boylarıyla –yani, daha düşük sayılı modlarla– bağlantılı bölgeler ***genişliyor***. Bu ilişki, β değerinin büyük olduğu durumlarda halka etrafında daha uzun dalga boylarının egemen olması doğrultusunda bir eğilime işaret ediyor. Bu eğilim *Polyspondylium* verileriyle (Byrne ve Cox 1986, 1987) gayet iyi uyuşuyor; bu verilerde güç spektrumunun tercihen az sayıda tepesi olan sinüzoidler doğrultusunda sadeleştiği görülüyor.

Doğrusal olmayan modelde modlar atlanabilir. Şekil 14.23*d*'de bütünüyle doğrusal–olmayan bir dinamik sistemde akış yok sınır koşullarına ve homojen kalıcı halden rastgele bir dalgalanmayla uzaklaşmış bir başlangıç haline ait simülasyonlar gösteriliyor. İlginç bulgular şunlar: (1) Her bir parametre bölgesinde tek bir mod egemen; (2) bazı bölgeler büyük, ama bazı bölgeler küçülmüş. Burada tek sayılı modların parametre bölgeleri geniş, küçük bölgelerse çift sayılı modlara ait. Dikkat ederseniz, çift sayılı modlar β ***arttıkça sınırlanan*** parametre bölgelerinde yer alıyorlar. Bu durumda, sabit bir büyük β değerinde –yani, D_x/D_y oranı yüksek olduğunda– büyüklük arttıkça yalnızca tek sayılı modlar ortaya çıkacaktır; çift sayılı modların hepsi atlanacaktır.

Doğrusal olmayan modellerin benzersiz bir özelliği de örüntü polaritesinin önceki örüntülerin varlığına göre belirlenebilmesi. Büyüklüğün yavaşça değişmesiyle başlangıçtaki ufak bölge genişlerken, önce monoton bir örüntü ortaya çıkıyor. L_1–L_2 penceresi makul genişlikteyse ya da ilk modun sönümlenme hızı bölgenin büyümesine göre fazla yüksek değilse, bölge genişlerken ve ikinci moda yer açılırken birinci monoton mod varlığını sürdürecektir. Dolayısıyla, ikinci mod için başlangıç koşulunu homojen kalıcı hal değil, mevcut örüntü oluşturacaktır. Bu da birinci modun ikinci modun polaritesini dikte edebileceği beklentisine yol açıyor.

Birinci örüntünün ikinci örüntünün polaritesini dikte etmesi haklı bir bek-


Kararlı
Kararsız
a
b
c
d



Şekil **14.23** *İki parametre (γ ve β) ile belirlenen iki boyutlu "Turing uzayı"; şekilde γ bölgenin mutlak genişliğini ya da difüzyon sabitlerini, β ise difüzyon sabitleri oranını temsil ediyor. (a) İkinci modun doğrusal kararlılık analiziyle belirlenen dengesizlik bölgesinin uzayda tek boyutlu ifadesi. Kararsız olduğunda mod zaman içinde kuvvetlenecek ve makroskopik bir örüntü oluşturacaktır. (b) Tek tek sayılı modların ya da doğrusal mod kombinasyonlarının kararsız olduğu, dolayısıyla da kuvvetlendiği doğrusal bölge kestirimleri. (c) Doğrusal teorinin tek tek sayılı modların en büyük öz değere sahip olacağını, dolayısıyla da uzun dönemde örüntüye egemen olacağını düşündürdüğü bölgeler. Dikkat ederseniz, β değeri arttıkça uzun dalga boylu örüntüler egemen oluyor. (d) Akıntısız sınır koşullarla ilgili doğrusal olmayan simülasyon sonuçları, parametre uzayında bazı modlarla ilişkili bölgelerin sınırlanmış olduğunu gösteriyor. Bu şekil doğrusal olmayan tek ya da çift örüntülerin ortaya çıktığı bölgeleri gösteriyor. Dikkat ederseniz, β değeri yüksek olunca yalnızca tek sayılı modlar ortaya çıkıyor. (e) Akış yok sınır koşuluyla genişleyen tek boyutlu bir bölgede doğrusal olmayan simülasyon sonuçları. Sınır koşullar nedeniyle, sonraki modlar yerleşik hale geçerken erken modlar varlıklarını sürdürüyorlar. İki graf dizisi farklı başlangıç örüntülerinin giderek aynı örüntüye evrildiğini gösteriyor. Bu da nihai örüntünün başlangıç koşullarından bağımsız olduğuna işaret ediyor. T = süre. (f) Genişleyen bir bölgede uzaysal frekans çiftleyici çatallanmalar. Drosophila embriyosunda da benzer örüntüler ortaya çıkıyor. (Arcuri ve Murray'den alınmıştır; 1986)*

lenti. Şekil 14.23*e*'de birinci ya da ikinci modun bir kere yerleştikten sonra varlıklarını sürdürdükleri parametre bölgeleri görülüyor. Bölge büyüklükleri birbirlerine göre genişliyor ve genişlemenin doğrusal teoriye uygun olduğu görülüyor. Bundan sonraki tartışmamız açısından şekil 14.23*e* temel önem taşıyor. Bu şekilde bir hat üzerinde iki başlangıç koşulu kümesinin zaman içinde ortaya çıkan ardışık örüntüleri görülüyor; tam kosinüs modun ortasında ya bir tepe ya da bir çukur var. Uzayda tek boyutlu bölge genişlerken, her iki örüntü de *aynı polaritede* birleşiyorlar! Bu da nihai örüntünün başlangıç koşullarından bağımsız olduğu anlamına geliyor!

Üçüncü çarpıcı özellik de *uzaysal frekans çiftleyici çatallanmalar*. Şekil 14.23*f*'de bu davranışı kritik oran olan $\beta_c = 27$ değerinin üzerindeki büyük bir β değerinde görüyoruz. Dikkat ederseniz, maksimumu hattın bir ucunda, minimumu ise diğer ucunda olan tek sayılı modlar ortaya çıkmıyor. Örüntü monoton gradyanlı tek moddan tek tepe noktalı ikili moda geçiyor, üçlü modu es geçiyor ve iki tepe noktalı dörtlü moda atlıyor. Daha sonra bu tepe noktaları ikiye bölünerek dört tepe noktalı sekizli modu oluşturuyorlar. Görüldüğü gibi, β değerinin büyük olması durumunda bu model kendiliğinden uzayda frekans çiftlenmesine yol açıyor. Çarpıcı ölçüde buna benzeyen bir fenomenin *Drosophila* embriyosunun erken evresinde gerçekleştiğini göreceğiz.

Arcuri ve Murray (1986) tarafından önerilen doğrusal olmayan analizle örüntü oluşumu alanındaki Turing model sınıfına yöneltilen itirazlarla buluşma doğrultusunda belli bir mesafe kaydediliyor. Özellikle de, gelişimle ilgili kararlar eşik değerlerin üzerindeki ve altındaki düzeyler tarafından belirleniyorsa, örüntü polaritesinin başlangıç koşullarından bağımsız olması kritik önem taşıyor. Kaldı ki, gereksiz örüntülerin atlanabilmesinin önemli olduğu da açık.

Özetlersek, Turing tipindeki doğrusal olmayan modellerde örüntü polaritesinin başlangıç koşullarına görece duyarsız olmasını sağlamak, bazı modların atlanabilmesi ve uzayda frekans çiftleyici çatallanmaların gerçekleşebilmesi gibi özelliklerle karşılaşıyoruz. Bu modeller sınıfının büyük önem taşıdığı ve çeşitli mekanokimyasal modellerde de geçerli olabileceği kuşku götürmüyor. Doğrusal hattın dışına çıktığında en basit, bu nedenle de en genel kestirimler biraz boşa çıkıyor. Doğrusal olmayan farklı modellerin davranışları arasında henüz yeterince anlaşılmayan farklılıklar var.

ERKEN DÖNEM DROSOPHİLA EMBRİYOSUNDA ÖRÜNTÜ OLUŞUMU

Şimdi dikkatimizi imago diskleri yerine erken dönem *Drosophila* embriyosunda gerçekleşen hayret verici fenomenlere yöneltelim. Bu fenomenleri ve ilişkili teorik yaklaşımları dört aşamada tartışacağım. Önce embriyoda örüntü oluşumu problemini Turing'in reaksiyon–difüzyon kararsızlıkları genel fikrinin en

basit uygulaması çerçevesinde ele alacağım. Bu analiz bizi, erken embriyonun, uzunlamasına ve dorsal–ventral öz fonksiyon örüntülerinin birbiri ardına oluşup sönümlenmesi yoluyla ardışık alt bölümlere ayrıldığı hipotezine ilişkin bir modele götürüyor. Buna göre *aynı* hipotetik morfogenlerin birbirini izleyen örüntülerinin her biri, morfogen örüntüsünün belli bir eşik konsantrasyonun üstünde ya da altında oluşuna göre belirlenen farklı kalıtsal adanmışlıkları tetikliyor. Gelişim sürecinde birbirini izleyen örüntülerin birbiri ardına tetiklediği farklı adanmışlıklar, bizi on ikinci bölümde incelediğimiz ikili kombinatoryal kod modeline götürüyor. Bu model bazı yönlerden çok güçlü, ama embriyonun anterior–posterior ekseni boyunca yarım yumurta boyundan yumurta boyunun yaklaşık %32'ine kadar uzanan bölgede farklı boyutlarda gerçekleşen örüntü silinmesi ve örüntü duplikasyonu fenomenlerinin diğer temel özelliklerini açıklamaya yeterli değil.

İkinci bölümde, maternal genler, boşluk genleri, çift–kural genleri ve segment polarite genleri şeklinde dört sınıfa ayrılan bir dizi geni ele alacağım. Bu genlerin zayıf mutantları uzunlamasına örüntünün bazı bölümlerinin silinmesine yol açarken, daha güçlü aleller daha çok örüntü öğesini siliyor, geri kalan bölümlerde de ayna simetrik duplikasyonlara yol açıyor.

Üçüncü bölümde bu dört sınıfa ait genlerin gelişim sürecinin en erken evrelerinde karmaşıklığı giderek artan çok doruklu transkripsiyon ve translasyon örüntüleri ortaya çıkardığını gösteren sarsıcı veriler ele alınacak. Bu gen sistemlerine ait genlerin çoğu kanat diskinde gördüklerimize çok benzeyen bir dizi çatallanma benzeri bir süreçten geçilmesine ve hipotetik bir öz fonksiyonlar dizisiyle yumurtanın giderek incelen alt bölümlere ayrılmasına yol açtığı düşünülüyor.

Dördüncü bölümde bir "dört renk tekeri" konum bilgisi modelinde uzunlamasına pozisyonun özgül olarak bu faz farkı gen transkripsiyonu örüntülerinin *oranlarına* göre belirlendiğini önereceğim. İkili kombinatoryal kod modelinin bir genelleştirmesi olan, ilk tartışacağımız bu model ikinci bölümde ele alınacak silinmeleri ve ayna simetrik duplikasyonları kendiliğinden açıklıyor.

B. Goodwin ile geliştirdiğimiz dört renk tekeri modeli (Goodwin ve Kauffman 1989a, 1989b; Kauffman ve Goodwin 1989) oldukça güçlü bir yöntem gibi görünüyor. Bununla birlikte, *Drosophila*'da örüntü oluşumu konusunda halen elimizde *tek başına yeterli herhangi bir teori olmadığını* vurgulamak istiyorum (Sander 1975, 1977, 1980.1984; Meinhardt 1977, 1986; Kauffman 1983; Anderson ve Nüsslein–Volhard 1984; Gergen, Coulter ve Wieschaus 1986; Akam 1987; Nüsslein–Volhard, Frohnhofer ve Lehmann 1987).

Genel değerlendirmeye girişmeden önce belirtmem gereken bazı noktalar var. Embriyoda erken evre örüntü oluşumu, çekirdeklere ya da blastoderm üzerindeki özgül pozisyonlarda yer alan hücrelere tanımlı segmental ya da diğer kader adanmalarını kapsıyor (Gehring ve Nothiger 1973; Gehring 1976) (Şekil 14.18*a*). Bir başka ifadeyle, erken evre sinsityal blastoderm çekirdeklerinin sı-

nırsız gelişme potansiyeline sahip olduğunu gösteren, ama geç sinsityal blastoderm evresine ve elbette hücresel blastoderm evresine kadar *çekirdekte ya da hücrede çok sayıda kalıtsal adanmanın gerçekleştiğine* işaret eden güçlü kanıtlar var. Embriyoların erken bölünme evresinde, bir bölgeye ait çekirdeklerin bir başka bölgeye nakledilmesi durumunda, genetik işaretleme uygulanmış çekirdeklerin yerleştirildikleri yere uygun larva ve ergin dokuları oluşturdukları gösterildi (Illmensee 1972, 1976; Okada, Kleinman ve Schneiderman 1974). Bu da bu çekirdeklerin özgül kaderlere adanmamış olmaya devam ettiğini gösteriyor. Buna karşılık, blastoderm evresinde anterior hücrelerin posterior bölgeye nakledilmesi durumunda nakledilen hücreler anterior bölgeye özgü yapılar oluşturuyorlar (Chan ve Gehring 1971). Ayrıca, blastoderm evresinde ön göğüs bölgesinden hücreler arka göğüs alanına nakledildiğinde, nakledilmiş hücre grubunda gelişen ön göğüs uzuvlarına özgü kılların daha sonra konağın arka göğüs bacağında yer aldığı görülüyor. Bu da bu aşamadaki blastoderm hücrelerinde hücreye özgü kalıtsal adanmışlık olduğunu açıkça ortaya koyan bir bulgu.

Ayrıca artık *geç evre sinsityal blastoderm çekirdeklerinde ve sitoplazmada kalıtsal adanmışlık olduğu* iyi biliniyor. Bunun sonucunda da geç evre sinsityal anterior çekirdekler ve çevreleyen sitoplazma geç evre sinsityal konağın arka yan bölgelerine nakledildiğinde, nakledilmiş materyal ergin sinekte anterior bölgeye özgü kütikül oluşturuyor. Yine, posterior bölgeye ait çekirdek ve sitoplazma anterior bölgeye enjekte edildiğinde posterior bölgeye özgü yapılar oluşuyor (Kauffman 1980). Bu sonuçlar geç sinsityal blastoderm evresine kadar *sinsityumda kalıtsal adanmışlığı kontrol eden bölgesel biyokimyasal farklılıkların oluştuğunu* ve sinsityumun difüzyon açısından açık bölge olmaya devam etmesine rağmen bu farklılıkların *bölgeselleştiğini* düşündüren sağlam bulgular.

Erken evre embriyogenez çekirdek ve hücrelerde bölgeselleşmiş adanmışlıkları yerleştirmeyle uğraşıyor. Bu kalıtsal adanmışlıkların ardışık sırayla oluştuğu ve embriyonun birbirini ardına giderek daha küçük alt bölümlere ayrılmasıyla ilişkili olduğu açık.

Gelişim sürecinde ardışık olarak ortaya çıkan hücreye özgü kalıtsal adanmışlıkların hücresel blastoderm evresi dolaylarında belirdiğini gösteren ilk kanıtlar mitoz rekombinasyon deneylerinde elde edildi. Blastoderm evresinde işaretlenen klonlar ergin sinekte tek bir segmentten kaynaklanan kütikül oluşturuyorlardı. Buna karşılık, blastoderm klonları ergin sinekte orta göğüs bölgesi yerine orta göğüs bacağına dönüşebiliyorlardı (Lawrence ve Morata 1977). Bu da blastoderm evresinde hücrelerin orta göğüs segmentine adanmış olabileceklerini ama ergin sineğin dorsal ya da ventral kütikül yapılarına adanmadıklarını gösteriyor. Blastoderm evresinden kısa bir süre sonra klonlar kanat ya da uzuv oluşturmak üzere kısıtlanıyorlar. Aynı şekilde, blastoderm evresinden kısa bir süre sonra klonlar her bir segmentte anterior ya da posterior kompartımanlara kısıtlanıyorlar (Morata ve Lawrence 1977, 1978). Bu veriler

gelişim sürecinde ektodermal kompartımanlarla ilgili hücreye özgü kalıtsal kararların hiç değilse bir bölümünün embriyoda ardışık sırayla alındığını ve embriyonun giderek küçülen alt bölümlere bunun sonucunda ayrıldığını düşündürüyor. Erken evre embriyonun alt bölümlere ayrılmasıyla ilgili çarpıcı bazı yeni kanıtlar da aşağıda ele alınacak.

Reaksiyon–Difüzyon Dengesizlikleri Temelinde Embriyonun Ardışık Olarak Alt Bölümlere Ayrılması ve Bir İkili Kombinatoryal Epigenetik Kod Tetiklenmesi Teorisi

Drosophila'daki imago disklerinin ardışık olarak kompartımanlara ayrılması sürecinin birçok özelliği Turing tipinde reaksiyon–difüzyon modelleriyle açıklanabiliyor. Dolayısıyla, *Drosophila* embriyosunun erken evrelerinde örüntü oluşumu konusunda bu model sınıfıyla yapılacak kestirimleri incelemek ilginçleşiyor. Şimdi tanımlayacağım ardışık öz fonksiyon örüntü kestirimleri, çalışmalarda sinsityal embriyoda uzaysal sinüzoidal gen transkripsiyonu olgusunu gösteren verilerin elde edilmesinden önce yapılmıştı. Turing tipi modelin sinsityal bölünme aşamalarına uygularken öngörülen en basit sonuçların, sonraki gözlemlerle büyük ölçüde uyumlu olduğunu göreceğiz. Ayrıca, burada bu örüntüleri on ikinci bölümde betimlenen kombinatoryal epigenetik kodu inşa etmede kullanacağım.

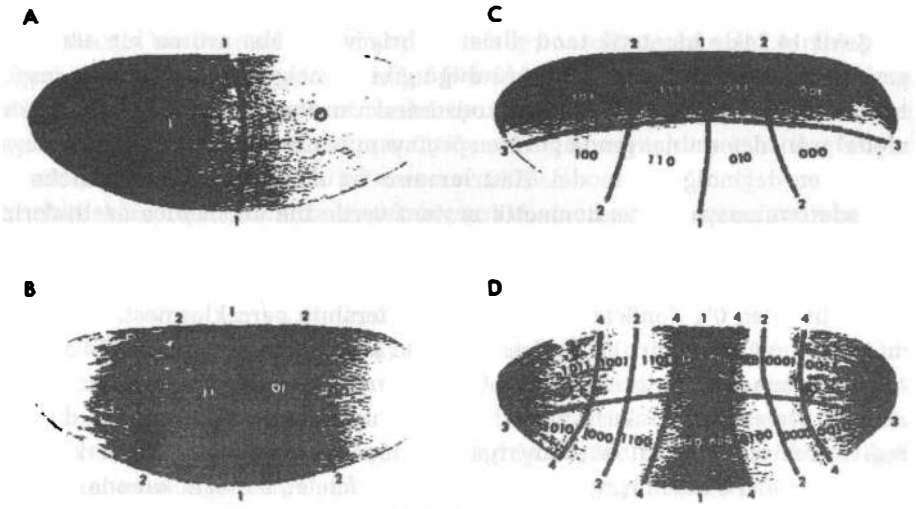
Yumurta elips şeklinde bir yapı. Bölünme sırasında hacmi artmıyor, buna karşılık üç olay hiç değilse dıştaki kortikal alanda difüzyon sabitlerinin azalmasına yol açıyor; bu olaylar vitellus ile karşılaştırıldığında sitoplazma kütlesinin artması, bu sitoplazmanın kortekse göç etmesi ve ardından membran materyalinde artış ve membranların kortikal çekirdeklerin altından içe doğru göçüyle hücre sınırlarının oluşması. Yukarıda anlatıldığı gibi, difüzyon sabitlerindeki azalma uzunluğun artması demek. Elips şeklinde bir yapının yüzeyinde ortaya çıkan öz fonksiyon örüntüleri genel Lamé fonksiyonlarıyla elde ediliyor ve yine bir elipsoidin doğal koordinatlarının izinden gidiyor. Bu fonksiyonlar eş merkezli elipsoit yüzeylerden oluşuyor ve yüzeylerde birer doğruyla yarı elips boyunca ilerleyen ya da onu kesen büyük ve küçük eksenler var. Tıpkı düzlemsel elipste olduğu gibi, küçük eksenlerin yanlarında kabaca parabole benzeyen çizgi çiftleri yer alıyor. Yumurtada düzlemsel elipsteki gibi eş odaklı elipsler de var; bunlar yarı elipsin uzun ekseni boyunca, ekvatorunda ve "sagital" orta hattı boyunca yer alıyorlar.

Şekil 14.24'te Eksen oranı *Drosophila* yumurtası dolaylarında olan bir elipsoit için beklenen ilk dört öz fonksiyon örüntüsü görülüyor. Bunlardan ilki bir ucu yüksek diğer ucu alçak olan ve orta bölgesinde artan sigmoid özellik gösteren uzunlamasına bir mod. X_0, Y_0 eşik nodal çizgisi arka kutuptan itibaren yarısı mesafesinde yumurtayı ön ve arka bölümlere ayırıyor. Kompartımanlarla ilgili hipotez çerçevesinde bu bölünmenin yumurtanın iki yarısında ön ve arka

adanmışlıklarını tetiklediğini varsayalım. Bunlar, bakteriyofaj lambdada im+ ve im– şeklinde iki kalıcı hali olan C1–cro döngüsü gibi (Neubauer ve Calef 1970; Ptashne 1986), bir genom devresinin 1 ya da 0 hali şeklinde kodlansın. Bu farklı halleri embriyonun her iki yarısının kalıtsal, ezberlenmiş, belirlenmiş adanmışlıkları olarak ele alalım.

Ortaya çıkan ikinci örüntüde (Şekil 14.24*b*) iki ucun da düşük, orta bölümün ise yüksek olduğunu, böylece uç bölgeleri orta bölgeden ayıran iki nodal çizgi belirdiğini görüyoruz. İkinci bir karar devresinin uç bölgelerle orta bölgede farklı adanmışlıklar kaydettiğini varsayalım. Dikkat ederseniz, bu hipotezde embriyonun iki ucu bir orta bölgeyle birbirinden ayrılsa da, bunların benzer haller olduğu varsayılıyor. Bu çifte atama kanat diskinin iki ucunun göğsü oluşturduğunu, buna karşılık orta bölgenin kanat yaprağını oluşturduğunu düşündürüyor. Bu atanmayla bir kombinatoryal kod oluşmaya başlıyor. Şu kombinasyonlar olabilir:

Ön + uç = baş
Ön + orta = göğüs
Arka + orta = proksimal karın
Arka + uç = distal karın ve genitaller



Şekil 14.24 Blastoderm öncesi Drosophila yumurtasında hipotetik dört öz–fonksiyon örüntü dizisi. Kombinatoryal epigenetik kodun yaratılması amacıyla farklı adanmışlıkları tetiklemek için nodal çizgilere başvuruldu. Her bir 1 ya da 0 kararı, gelişimsel adanmışlıkları kaydeden genetik devrenin her bir durumdaki almaşık halini temsil ediyor. (D)'de gösterilen nihai alt bölgeler ikili dört farklı adanmışlık durumu kombinasyonlarıyla ayırt ediliyor. Bkz. şekil 12.12d.

İkinci örüntü monoton *olmadığı*, ortasında bir tepe olduğu için, bu işlem birbirine uzak bölgelerin benzeşmelerine neden oluyor. Şimdiden belirtelim: Arka konumdan ön konuma doğru tek bir karar değişikliğiyle, embriyonun orta bölgesi atlanarak genitaller başa dönüşecek.

Dorsalden ventrale doğru uzanan üçüncü örüntüde (Şekil 14.24*c*) lateral ekvator boyunca uzanarak dorsal ve ventral ektodermal yapıları birbirinden ayıran bir kompartıman sınırıyla, üçüncü bir adanmışlık hali kaydediliyor: dorsale karşı ventral.

Kestirimimizde ortaya çıkan dördüncü örüntünün (Şekil 14.24*d*) temelinde bir uzaysal frekans çiftleyici çatallanma beklentisi var. Arcuri ve Murray (1986) tarafından doğrulanan bu düşünceye göre, ikinci uzunlamasına mod bir kere yerleşince üçüncü moda geçişi güçleştirdiği için dördüncü moda atlanıyor ve bu dördüncü örüntü ortaya çıkıyor. Bu örüntüde iki tepe noktası var ve bir başka karar devresiyle çift sayılı ve tek sayılı bölümlere ayrılıyor.

Daha sonra, frekans çiftleme sonucunda uzunlamasına modlar 16 monoton bölgesi olan sekiz tepe noktalı bir örüntüye, sonra yeniden çiftlenerek 16 tepe noktalı bir örüntüye dönüşüyor. Şu an için bu daha karmaşık örüntüleri bir yana bırakacağız, ama aşağıda bunlara geri dönerek blastoderm öncesi embriyo henüz difüzyona açık tek bir sinsityum halindeyken gen transkripsiyon örüntülerinde tam da bu tür uzaysal frekans çiftlenmeleri gerçekleştiğini gösteren verileri inceleyeceğiz. Günümüzde bilinen transkripsiyon örüntüleri bir Turing modeliyle ortaya çıkması beklenen örüntülere şaşırtıcı ölçüde benziyor.

Şekil 14.24'de hipotetik mod dizisi embriyoyu birbiri ardına bir dizi bölgeye ayırıyor ve (*d*) şemasında görüldüğü gibi bu bölgelerin her birinin özgül bir ikili kombinatoryal epigenetik kod terimi var. Bu tam da, Şekil 12.21*d*'de model transdeterminasyonda görülen örgü yapı benzeri örüntüleri açıklamaya çalışırken değindiğimiz model. Hatırlarsanız bu modelle yapılan kestirimler transdeterminasyonda ve homeotik mutant verilerine ait başlıca özelliklerin çoğunu öngörmede hayli başarılıydı.

Bu kombinatoryal kod modeline göre, transdeterminasyonun nedeni bir devrenin 1'den 0'a dönüşmesi ya da bunun tersinin gerçekleşmesi. O zaman, on ikinci bölümde belirtildiği gibi, aşağıdaki kestirimler yapılabilir. İlk olarak, halterin kanada ve halterin duyargaya dönüşmesi gibi iki transdeterminasyon adımını ele alalım. Bunların her ikisinde de birinci devrenin 0'dan 1'e dönüşmesi gerekiyor, ama halterin duyargaya dönüşmesi için buna ek olarak ikinci devrenin 1'den 0'a dönüşmesi gerek. Bu da, bu model, halterin kanada dönüştüğü transdeterminasyon olasılığının halterin duyargaya dönüştüğü transdeterminasyon olasılığından daha yüksek olduğunu ortaya koyuyor. Tablo 12.1'de bu kod atamalarıyla birbirinden bağımsız 36 kestirim yapıldığını görüyoruz. Bunların ikisi dışında hepsinin doğru olduğu görülüyor. Bu başarının *a priori* olasılığı milyarda bir. Görüldüğü gibi, kombinatoryal kod transdeterminasyon akışının başlıca özelliklerini gerçekten yakalıyor. Başka türlü ifade edersek,

kombinatoryal kod bize rastgele iki dokunun "komşu gelişim programlarına" sahip olmasına anlam kazandıran bir yorum sunuyor. Her imago diski ontogenez sürecinde yapılan *ikili seçim kombinasyonlarıyla* ayırt ediliyor. İki disk yalnızca tek bir seçimle farklılaşmışsa, bunların komşu diskler olduklarını anlıyoruz.

İkincisi, bu kod herhangi bir diskin yalnızca az sayıda başka diskte transdeterminasyona yol açabilmesine ve ardışık transdeterminasyon dizileri olmasına açıklık getiriyor. Her bir dizi, her seferinde yalnızca bir devrenin hal değişikliği yaşayabilmesinin bir sonucu; bu durumda da her bir disk yalnızca tek bir kararla kendisinden farklı olan komşulara atlayabiliyor. Dahası, eğer 1 hali 0 halinden daha kararlıysa, orta göğüs yönünde bir akış gerçekleşiyor. Böyle bir ikili kombinatoryal kodun transdeterminasyon örgü yapısını açıklamaya çok yaklaşması, kombinatoryal teoride bu konuyla ilgili doğru bazı açıklamalar olduğunu düşündüren güçlü bir bulgu.

Kod monoton ve monoton olmayan kimyasal örüntülerden kaynaklandığı için, birbirine uzak dokular kader haritasındaki sıçramalarla gerçekleşen transdeterminasyonlarla birbirlerine dönüşebiliyorlar ve örneğin genital organ duyargaya dönüşüyor. Nitekim, aşağıda sıralayacağımız bütün güçlüklere rağmen, bu modelin bu tür sıçramalara rasyonel bir açıklama getirebilen yegâne model olması başta gelmek üzere, çeşitli özellikleri nedeniyle bunun üzerinde durmaya değecek bir model olduğu söylenebilir.

Her bir disk bir dizi karar devresiyle kodlanıyor. Transdeterminasyon bunlardan birinin değişmesine izin verebiliyor, ama herhangi bir homeotik mutantın yalnızca bir devredeki bir halin kararlılığını değiştirebileceği varsayıldığı için, model bir diskin transdeterminasyonla dönüşebileceği doku kümesinin herhangi bir homeotik mutantın tek başına neden olabileceği etkilerden *daha geniş olması ama onları da kapsaması* gerektiğini doğru bir şekilde öngörüyor (Hadorn 1966; Kauffman 1973; Ouweneel 1976).

Bazı homeotik mutantların tek bir bellek devresini kararsızlaştırabileceği, ama bunu hepsinin yapamayacağı basit varsayımından yola çıkarak, başka bazı kestirimler yapılabiliyor:

1. Bilinen homeotik mutantların, tercihen kodları arasında yalnızca tek bir karar farkı olan dokular arasındaki dönüşümlere neden olması beklenecektir. Tablo 12.2'de bunun doğru bir kestirim olduğu görülüyor. Bu başarının da şansa bağlı olma olasılığı düşük. Bu da *Drosophila* bölgelerine rastgele dört bitlik kod sözcükleri atansa mutant başına değişen bit sayısının 2 olması anlamına geliyor. Yine modelin güçlü bir başarı kaydettiğini görüyoruz.
2. Bir homeotik mutant herhangi bir disk dokusundaki bir bellek devresinin kararlılığını değiştiriyorsa, bir diğerinde de aynı etkiyi yapabilir. Böylece ortaya *paralel dönüşümler* çıkacaktır. Örneğin, duyargada ikinci uca karşı orta bölge kararı zayıflarsa, duyarga aradaki bölgenin **üzerin-**

den atlayarak orta göğüs bacağına dönüşecektir. Gözde aynı etki gözün kanada dönüşmesine yol açacaktır. Nitekim, *Antennapedia* kompleksi üyelerinden *Nasobemia* tam da bu iki dönüşüm çiftine aracılık ediyor (Gehring 1966a, 1966b; Stepshin ve Ginter 1972). İlk baştaki arka bölge kararını ön bölgeye çeviren bir mutantın halteri kanada, genital organı da duyarga ya da başa dönüştürmesi beklenecektir. Shearn, Rice ve arkadaşları (1971) tarafından saptanan bir mutant tam da bu paralel dönüşüm çiftine yol açıyor. Göründüğü kadarıyla, organizmanın her bir segmentinin arka kompartımanında, bu kombinatoryal şemada bulunmayan ama en iyi tanınan gen olan *engrailed* geninin var olması gerekiyor. Bu genin silinmesinin her bir arka kompartımanı bütünüyle ya da kısmen o segmente özgü bir ön kompartımana dönüştürdüğü düşünülüyor (Morata ve Lawrence 1975).

Görüldüğü gibi, kombinatoryal model paralel homeotik dönüşümlerin gerçekleşeceğini öngörüyor ve bu türden bazı dönüşümler biliniyor. Bu model bilinen homeotik dönüşümlerin çoğunu, altta yatan koddaki tek adımlık değişikliklerle açıklamaya çok yaklaşıyor. Model bize hem kombinatoryal kavramını hem de kodun uzaysal düzenlenişinin birbirini izleyen monoton ve monoton olmayan konum sinyalleriyle gerçekleşiyor olabileceği fikrini sunuyor.

Eleştiri

Bir ardışık morfogen modu olan bu kombinatoryal kod modelinin bazı çekici özellikleri olduğu açık. Birincisi yumurta bölgesine daha yüksek "harmoniklerin" uyması yoluyla uzayın birbirini izleyen alt bölümlere ayrılması fikri; göreceğimiz gibi, mutant verilerinde ve gen transkripsiyonu örüntülerinde bu fikri destekleyen doğrudan kanıtlar var. İkincisi, bu harmonikleri her bir bölgedeki ikili kombinatoryal kodlu durumla bağlantılandırma girişimi. Uzak bölgelerin gelişim sürecinde komşu olmalarına izin veren bu tür bir kodlama da homeotik ve transdeterminasyon verilerine uyan çekici bir yaklaşım. Bu model yumurtanın sinsityal blastoderm evresinde ve erken dönem embriyoda çok doruklu gen transkripsiyon örüntülerini gösteren kanıtların ortaya çıkmasından çok önce formüle edilmişti. Ayrıca bu modeli hatırlamakta fayda var, çünkü birbirine uzak olan bölgelerin gelişim sürecinde komşu olmasını en iyi açıklayan model bu ve gen ürünlerinin ve diğer morfogenlerin monoton ve monoton olmayan gradyanlarının uzayı benzersiz konum kimliklerine sahip bölgelere ayırdığı kavramı da doğru olabilir.

Öte yandan, göründüğü kadarıyla tartışmaların erken bir döneminde geliştirilen bu teori önemli bazı açılardan hatalı olabilir ve aşması zor olan bazı sorunlarla karşı karşıya. Özellikle, basitleştirme amacıyla modeldeki öz fonksiyon çatallanma serilerinde aynı morfogen sistemine ait ardışık gradyan örüntüle-

rinin belirip sönümlendiği varsayılıyor. Bu en basit hipotez uzayın bölünmesi sürecinde, her biri öz fonksiyon serisinin uygun düşen üyesi tarafından farklı hallere tetiklenen bir dizi farklı gelişimsel "açma-kapatma" işlemi gerektiriyor. Oysa artık en az dört gen sisteminin geçirdiği bir dizi çatallanma sonucunda, çok doruklu karmaşık uzunlamasına transkripsiyon örüntüleri oluştuğu düşünülüyor; bunlar maternal, boşluk, çift kural ve segment polaritesi gen sistemleri. Farklı sistemlerin farklı dalga boyu örüntüleri var ve her bir dalga boyunda transkript örüntülerinde faz kaymaları gerçekleşiyor. Dolayısıyla, artık hücre konumlarının, en az dört gen sistemine ait dört farklı dalga boyundaki örüntülerde *eşzamanlı* değerlerle belirlendiği düşünülüyor.

Turing modellerinin yumurtanın şekline duyarlı olması, her reaksiyon–difüzyon teorisinin başetmek zorunda olduğu bir güçlük. Oysa eksen oranlarında hayli geniş bir yelpazedeki değişiklikler, ergin sinekte belirgin bir değişikliğe yol açmıyor (örn. bkz., Bunow, Kernevez vd. 1980). Öte yandan, aşağıda tartışılacak bazı yeni veriler, maternal, boşluk, çift kural ve segment polaritesi genlerinin uzunlamasına eksen boyunca belli noktalara yerleşen ürünlerinin hangi örüntülerin oluşacağını belirleyen bir içsel çerçeve oluşturabileceğini düşündürüyor. Böyle bir çerçeve yumurtanın şeklinde gerçekleşen değişikliklere duyarlılığı azaltabilir.

Boşluk fenomeniyle karşımıza başka bazı güçlükler çıkıyor (Schubiger 1976; Schubiger ve Wood 1977; Newman ve Schubiger 1980). Eğer yumurta bölünmeler sürecinde bağlanırsa, bağlanma noktalarının yanındaki bazı uzunlamasına segmentlerin eksilmesi nedeniyle boşluklar oluşuyor. Bağlama blastoderm evresine yakın bir zamanda yapılırsa ve bağlamayla toplam hücre sayısı azalmıyorsa boşluk zamanla azalıyor. Bağlama ayrıca erken dönem embriyonun gelecekteki kader haritasında kaymalara da neden oluyor; bağlamadan sonra yumurtayı bölen çift hücre katmanlı *trans* tabakası hücresel blastoderm evresinden sonra delinirse, eksik öğeler nedeniyle boşluk oluşması önleniyor. Bu da, daha önce deformasyona uğramış olsa bile, blastoderm evresinden sonra gerekli toplam bilginin geri kazanılabileceğini gösteriyor. Bu boşluk fenomenini burada sunulan modelde ileri sürülen, embriyoda dalga formunda bir dizi geçici örüntünün belirip sönümlenmesi temelinde açıklamak zor. Ancak aşağıda tanıtacağımız, Turing modeli temelinde geliştirilen ve onun pek çok yönünü kapsayan dört renk tekeri modeliyle bu güçlüğün üstesinden gelinebileceğini umuyoruz.

Bununla birlikte, kombinatoryal kod modelinin bu özel biçiminin karşısına çıkan en önemli güçlükler, anteroposterior segment örüntülerinin bazı öğelerinde silinmelere ve ayna simetrik duplikasyonlara yol açan mutantlarla ilgili deneysel verilerden kaynaklanıyor. Bu fenomenler, yumurta üzerinde dalga boyları giderek küçülen, çok doruklu morfogen örüntülerin oluştuğu Turing benzeri modeli kuvvetle destekleyen bulgular, ama ikili epigenetik kod modelinin genişletilmesini gerektiriyor ve bizi dört renk tekeri modeline yöneltiyor.

Bu modelde hücreler embriyo boyunca uzunlamasına konum ölçümünü, dalga boyları giderek kısalan, uzayda periyodik olan dört morfogen örüntünün her birinde "faz" değerlendirmesi yoluyla gerçekleştiriyorlar. Kombinatoryal kod modelinde olduğu gibi, burada da dalga örüntülerinin monoton ve monoton olmayan özellikleri dört renk tekeri modelinin embriyonun uzak bölgeleri arasındaki dönüşümleri doğal bir süreçle açıklanmasına izin veriyor.

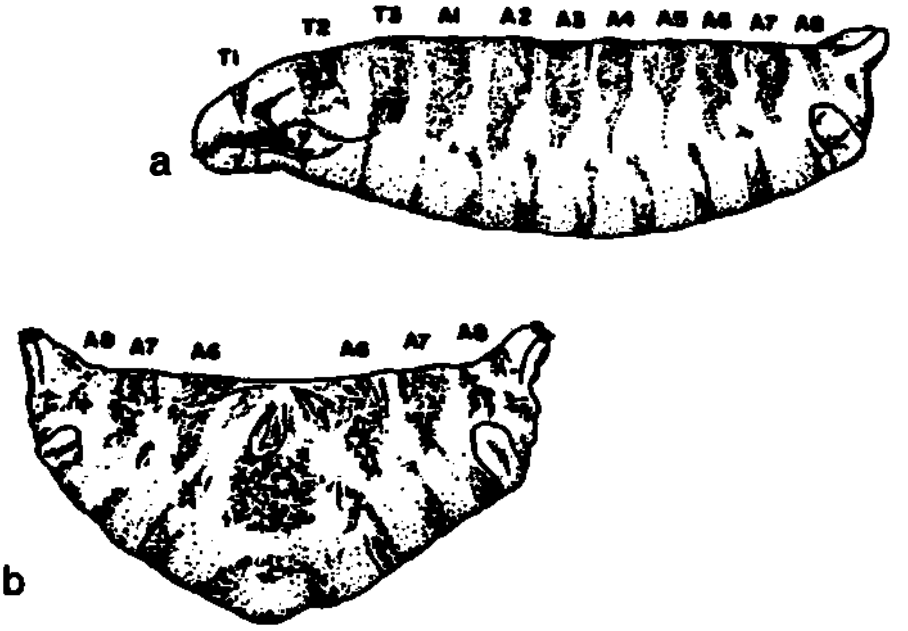
SEGMENTASYONU ETKİLEYEN MUTANTLARIN DÜŞÜNDÜRDÜĞÜ UZAYSAL HARMONİKLER : UZUNLAMASINA SİLİNMELER VE AYNA SİMETRİK DUPLİKASYONLAR

Drosophila'da keşfedilen belki de en ilginç mutantlar, yalnızca annede varsa embriyoyu etkileyen bir dizi maternal etkili mutant ve embriyoda uzunlamasına segmental örüntülenmenin ya da dorsoventral örüntülenmenin birincil örgütlenişini etkileyen maternal artı zigotik mutantlar ve zigotik mutantlar (Anderson ve Nusslein–Volhard 1984). B. C. Goodwin ile birlikte geliştirdiğimiz aşağıdaki fikirlerde (Goodwin ve Kauffman 1989, 1990; Kauffman ve Goodwin 1990), uzunlamasına örgütlenme üzerinde duracağım. Yukarıda belirtildiği gibi, bu mutantlar başlıca dört sınıfa ayrılıyor: uzunlamasına eksenin bütününü ilgilendiren maternal ve zigotik genler, mutasyonlarıyla birincil eksene bitişik uzunlamasına bir bölgenin silinmesine yol açan boşluk genleri, mutasyonlarıyla çift segmentli bir periyodiklikle almaşık bölgelerin silinmesine yol açan çift kural genleri ve mutasyonlarıyla uzunlamasına örüntünün bazı kısımlarının tek segmentli periyodiklikle silinmesine yol açan segment polaritesi genleri. Embriyodaki anteroposterior eksende örgütlenmeyi etkileyen bu dört mutant sınıfının analizi dört temel niteliği ortaya çıkardı:

1. Mutantlar anteroposterior uzunlamasına örüntünün bir kısmını silebiliyor.
2. Mutantlar anteroposterior uzunlamasına örüntünün bir kısmını silebiliyor ve geriye kalan örüntü öğelerinin ayna simetrik duplikasyonlarını oluşturabiliyor.
3. Duplikasyonlara yol açabilen bu mutantların zayıf etkileri yalnızca silinmelere yol açarken, daha güçlü etkiler hem silinmelere hem de duplikasyonlara yol açıyor.
4. Embriyoda bu tür fenomenler uzunlamasına eksenin yarısından her bir segment içindeki silinme ve duplikasyonlara kadar farklı birçok uzunluk ölçeklerinde gerçekleşebiliyor.

Bicephalic ve Bicaudal Mutantları Yumurta Uzunluğunun Yarısını Kapsayan Boyutta Ayna Simetrik Örüntüler Yaratıyor

Embriyoda bedeninin yarısı uzunluğuna kadar yayılan ayna simetrik duplikasyonlara neden olan mutantlar arasında, maternal etkili mutantlar olan *bicephalic* ve *bicaudal* dikkat çekici olgular (Bull 1966; Nusslein–Volhard 1977; Nüsslein–Volhard, Frohnhofer ve Lehmann 1987). Oogenez sırasında oositin kökeninde sitoplazmik köprülerle yuvaya bağlı kalan ve sitoplazmik materyali oosite taşıyan bakıcı hücreleri kapsayan bir yuva var. Asıl yumurtanın dışında da koriyon kompleksi var. *Bicephalic* annelerde yumurtanın her iki kutbunda da bakıcı hücreler var ve her iki kutupta koriyonun anterior uzantıları bulunuyor. Mutantın adından da belli olduğu gibi, embriyonun ön bölgesinde, simetri düzlemi göğüs bölgesinde olmak üzere ayna simetrik bir çift yapı kümesi oluşuyor. Çok daha ayrıntılı incelenen (Bull 1966; Nusslein–Volhard 1977; Mohler ve Wieschaus 1986) *bicaudal* mutantlarında bir dizi çok güzel fenotip gözlemlendi (Şekil 14.25). Koriyon normal, yumurta da normal görünüyor. Adından da anlaşılabileceği gibi, baskın fenotip çift karın bölgesi olan bir embriyo. Avantajlı bazı olgularda ayna simetrik düzlem ikinci karın segmentine kadar uzanıyor ve embriyo bütünüyle simetrik. Bu durumda ön yarıdaki çifte seg-



Şekil **14.25** *(a) Yaban tipte larva. (b) Ayna simetrik çifte karınlarda posterior segment sayısı anterior segment sayısından daha fazla oluyor. (Nusslein–Volhard'dan alınmıştır; 1977)*

ment sayısı arka yarıdakine eşit oluyor. Ayna simetrik örüntünün konumuna göre simetri sınıfı çeşitlenebiliyor ve bazı olgularda ayna simetrik duplikasyon yedinci karın segmentine kadar uzanabiliyor. Bu durumda embriyoda dört karın segmenti oluşuyor ve bunlar 8–7–7–8 şeklinde sıralanıyor. Simetri düzlemi segmentin *herhangi bir* noktasından geçebiliyor. Dolayısıyla, segment içinde her olguda anteroposterior ayna simetrik örüntünün oluştuğu konum olan tek bir nokta bulunmuyor. Ayrıca, çift karınlı embriyolarda genellikle dorsal tarafa göre ventral tarafta daha fazla segment oluşuyor; bu nedenle dorsalden ventrale uzanan ayna simetrik örüntü hattı segmentlere eğik açıyla ilerliyor. Gergen, Coulter ve Wieschaus (1986) tarafından belirtildiği gibi, bu fenomen yukarıda betimlediğimiz kompartıman bölgesi ikili kod tablosu açısından ciddi bir engel oluşturuyor. Kompartıman hipotezine göre, bir kompartıman belli bir kalıtsal adanmışlık haliyle ayırt edilen bir kader ortaklığına sahip hücreler kümesi demek. Oysa *bicaudal* ve *bicephalic* embriyolarda ayna simetrik örüntülerin konumları, kompartıman sınırlarına uyma gereği hiç duymuyorlar. Simetri hattı segment içindeki herhangi bir yerden geçebiliyor ve bu hattın dorsoventral kesitinde iki ya da ikiden çok segmente eğik olduğu görülüyor. Daha kısa uzunluk boyutlarda ayna simetrik örüntülere yol açan mutantlar da buna benzer özelliklere neden oluyor.

Simetrik sınıf yanında, ayna simetrik ön bölgede arka bölgeye göre daha az segment bulunan geniş bir asimetrik sınıf da var. Son olarak da, *headless* mutantları sınıfında bütün segmentler normal sıralarında bulunurken, baş segmentleri ya yok ya da yeterince içe kıvrılmıyor. Dikkat ederseniz, *headless* mutanttan simetrik *bicaudal* embriyoya kadar uzanan fenotipler dizisinde hafif etkiler uzunlamasına örüntünün bir kısmını silerken, daha güçlü etkiler belli bir kritik silinme derecesinden sonra ayna simetrik duplikasyonlara yol açıyor.

Bicephalic ve *bicaudal* ve bunların diğer sistemlerdeki fenotipleri (Kalthoff ve Sander 1968; Kandler–Singer ve Kalthoff 1976; Kalthoff 1983) birçok böcekte kabaca yumurtanın yarısına kadar bir uzunlukta ayna simetrik duplikasyonlar görülebileceğini ortaya koyuyor.

Bicaudal embriyolarda bir başka çarpıcı fenomene daha rastlıyoruz. *Dorsal* tarafı embriyonun sol ve sağ yarılarında simetrik *bicaudal* olan ve ön kutbun sol ve sağ yarılarında arka bölgeye ait kıllar bulunan bazı embriyolar ortaya çıkabiliyor. Bu embriyoların ventral bölgesinde bir taraf *headless* fenotipinde, diğer taraf ise ayna simetrik çifte karınlı oluyor. Bu şaşırtıcı form, böyle bir embriyoda ön kutbun yakınındaki *headless* bölgesi boyunca dorsalden ventrale doğru bir kesit göz önüne alındığında, segment fenotipinde süreksizliklerle dorsal arka karın bölgesinden ventral göğüs bölgesine doğru sıçramalı geçişler görülebileceği anlamına geliyor. Bu fenotipe başka böceklerde de rastlanıyor. Örneğin, van der Meer (1984) *Callosorbruchas*'ta *bicaudal* fenotiplerin oluşmasını sağladığını ve normal bir embriyonun sol ya da sağ yarısına uzunlamasına yuvalanmış, şerit şeklinde *bicaudal* segment örüntüsü öğeleri bulunan embri-

yolar elde ettiğini bildiriyor. Bir embriyoda böyle çarpıcı bir süreksizlik örüntüsünün ne tür bir sistemle açıklanabileceği sorusuna yanıt aramamız gerektiği açık. Göreceğimiz gibi, bu tür süreksizlikleri yapı gereği olgular olarak açıklayabilmesi, dört renk tekeri modelinin önemli bir üstünlüğünü oluşturuyor.

Boşluk Genleri ve Çeyrek Yumurta Boyutunda Ayna Simetrik Örüntü Oluşumu

Örüntüyü etkileyen zigotik mutantlar arasında, komşu segment kümelerini silen birkaç boşluk mutantı var (Nusslein–Volhard ve Wieschaus 1980; Akam 1987; Lehman ve Nüsslein–Volhard 1987; Nüsslein–Volhard, Frohnhofer ve Lehmann 1987): *hunchback*, *knirps*, *Krüppel* ve *giant*. *Hunchback* mutantı orta ve arka göğüs bölgesini siliyor. *Knirps* birbirine komşu birkaç karın segmentini silerek, kesintisiz bir ventral sert kıl kuşağı oluşturuyor. Bu grupta en iyi araştırılan mutant olan *Krüppel* mutantı (Weischaus, Ntisslein–Volhard ve Kluding 1984; Knipple, Seifert vd. 1985; Jackle, Tautz vd. 1986), göğsün bütününü ve proksimal karın bölgesini silerek ön ucunda içeriye doğru anormal ölçüde kıvrılmış bir başı olan, başın arkasında da 8–7–6–6–7–8 segmentleri gibi ayna simetrik en az üç karın segmenti çiftini kapsayan bir bölüm bulunan bir embriyo ortaya çıkmasına neden oluyor. Çoğu zaman yalnızca altıncı karın segmenti ayna simetrik çift şeklinde kalıyor. Bu embriyolarda da simetri hattı altıncı bölgede gelişigüzel noktalardan geçebiliyor. *Bicaudal* geninde olduğu gibi zayıf *Krüppel* alelleri de orta ve arka göğüs örüntü öğelerinin kaybına yol açarken, ayna simetrik örüntü kaybına neden olmuyor (Weischaus, Nüsslein–Volhard ve Kluding 1984). Burada bir kez daha zayıf alellerin ya da fenotiplerin silinmelere yol açtığını, buna karşılık daha güçlülerin giderek artan ölçüde silinmelere yol açtıktan sonra ayna simetrik duplikasyonları başlattığını görüyoruz. Dikkat ederseniz ayna simetrik örüntü kabaca *çeyrek yumurta uzunluğunda* bir bölgede ortaya çıkıyor.

Benzer bir gelişmeye *hunchback*'te de rastlanıyor. Zayıf aleller ya da fenotipler silinmelere neden olurken, daha güçlüler daha geniş bölgelerde silinmelere yol açtıktan sonra, ayna simetrik duplikasyonları başlatıyorlar. En iyi tanınan fenotip ikinciden başlayıp altıncı "parasegmenti" de kapsayan bir bölgenin silinmesine neden oluyor; bu maksiller bölgeden üçüncü göğüs segmentine kadar bir bölge. Ayrıca, yedinci ve sekizinci karın segmentlerine denk düşen on üçüncü parasegment de siliniyor. Buna karşılık, daha güçlü *hunchback* mutantları hem maternal hem de zigotik katkılarda silinmelere yol açtıkları gibi, birkaç arka karın segmentinde ayna simetrik duplikasyona da neden oluyorlar (Jackle, Tautz vd. 1986). *Krüppel*'deki gibi, *hunchback* duplikasyonu da kabaca çeyrek yumurta uzunluğunda bir bölgede görülüyor.

Çift Kural ve Segment Polaritesi Mutantları Silinmelere ve Segment Çiftleri ve Tek Tek Segmentler Ardından Aralıkların Oluştuğu Ayna simetrik Örüntülere Yol Açıyorlar

Drosophila'nın başta gelen üç kromozomunun hepsinde saturasyon mutagenezi sonucunda (Nusslein– Volhard ve Wieschaus 1980; Akam 1987: Ntisslein–Volhard, Frohnhofer ve Lehmann 1987) başka bazı mutantlar ortaya çıkıyor; bu mutantlar ayrıca iki sınıfa ayrılıyor: çift kural mutantı ve segment polaritesi mutantı. Kabaca tanımlarsak, çift kural mutantları embriyo boyunca birer segment atlayarak segment silinmelerine neden oluyor. Böylece, çift numaraların atlanmasına yol açan *even–skipped* mutantı çift numaralı segmentleri siliyor, tek numaraların atlanmasına yol açan *odd–skipped* mutantı da tek numaralı segmentleri siliyor. Silinen bölgeler genellikle tam segmentler olmuyor, segment sınırlarının her bir mutanta özgü bir tarzda örtüştüğü gözlemleniyor. Çift kural mutantları arasındaki güçlü *runt* aleli normal sayının yarısı kadar segmenti olan, ama her bir segmentin uzunlamasına ayna simetrik örüntüsüyle var olduğu bir embriyo oluşturuyor (Ntisslein–Volhard ve Wieschaus 1980). Bu mutantta ayna simetrik örüntü yumurta uzunluğunun kabaca on altıda birini kapsıyor. *Runt* gibi, *even–skipped* mutantının zayıf alelleri de çift segmentlik bölümlerde birer segmenti siliyor, ama güçlü aleller bir segmentten daha geniş bir alanı sildiği gibi, aralıklı segment çiftlerinde geriye kalan segment bölgesinin ayna simetrik duplikasyonuna da yol açıyor. Gerçi bütün çift kural genlerinin en güçlü alelleri ayna simetrik duplikasyonlara yol açmıyor, ama çarpıcı bazı yeni kanıtlar bazı çift mutantların bu tür duplikasyonlara neden olabileceğini düşündürüyor: *Even–skipped* mutantının orta derecede güçlü alelleri çift numaralı segmentlerin dentikül bantlarını silerken, *odd–skipped* mutantı tek numaralı segmentlerin dentikül bantlarını siliyor; bu durumda çifte mutantın bütün dentikül bantlarını silmesini bekleyebiliriz. Oysa, çift mutant aralıklı segment çiftleri üzerinde sekiz ayna simetrik dentikül bandı oluşturuyor (Gergen, Coulter ve Wieschaus 1986)! Bu olgularda ikinci genin silinmesi durumunda, normalde ilk genin silinmesiyle kaybedilen örüntünün *bir bölümü geri geliyor*. Göreceğimiz gibi, dört renk tekeri modeli bu çarpıcı fenomenlere doğal açıklamalar getiriyor.

Çift kural mutantları embriyogenez sırasında segmental örüntülemenin oluşmasından önce iki segmenti ayıran aralığın oluştuğunu ve belki de bunun segmental örüntüleme için bir ön koşul olduğunu gösteren ilk inandırıcı kanıtlardı.

Bazı *segmental* mutantlar embriyo boyunca her segmentin bir bölümünü siliyor ve her segmentte kalan bölümün ayna simetrik duplikasyonunu gerçekleştiriyor. Silinen bölümde segment sınırı da bulunabiliyor; aynı şekilde duplikasyon geçiren bölge de segment sınırını kapsayabiliyor. Bu da segment sınırının tercih edilen bir yer olmadığını gösteriyor. Ayrıca, her bir mutant tipik bir bölgeyi silip orada duplikasyonunu gerçekleştirirken, genellikle iki segmentin örtüşmesine neden oluyor. Bu da uzunluk ölçütünün segment olduğunu, bu ne-

denle de bu olgularda ayna simetrik örüntünün yumurta uzunluğunun kabaca 1/32'sinde gerçekleştiğini gösteriyor.

Bu şaşırtıcı veriler ayna simetrik mutantların *Drosophila*'da uzunluk açısından farklı ölçeklerde oluştuğunu ortaya koyuyor. Ayrıca, bütün bu ölçeklerin ortak bir özelliği de, zayıf alellerin uzunlamasına örüntünün bazı parçalarını silmesi, buna karşılık daha güçlü alellerin daha geniş çaplı silinmelere ve ayna simetrik duplikasyonun başlamasına neden olmaları. Bu da bütün ölçeklerde geride kalan örüntü öğelerinde ayna simetrik duplikasyonun başlaması için kritik bir uzunlamasına örüntü miktarının silinmesi gerektiğini düşündürüyor. Giderek kısalan ölçeklerde ayna simetrik örüntüleri olan mutantlar embriyonun bu ölçeklerin her birinde giderek daha alt bölgelere ayrılıyor olabileceğini düşündürüyor. Dahası, uzunlamasına ayna simetrik örüntüler yumurtanın üzerinde dalga benzeri bazı özellikler olabileceğine işaret ediyor: Yumurta boyunca ya da bir doku içinde birden çok doruğu ve vadisi olan bir morfogen gradyanıyla özgül konum bilgisi ifade ediliyorsa, yani gradyan monoton değilse, bunun birden çok değerle temsil edilen bir bilgi olması kaçınılmaz. Bunun da ötesinde, ayna simetrik gradyanların bulunduğu bölgelerin birbiriyle uç uca gelmesi zorunlu. Böyle tekrarlarla dolu uzaysal konum haritaları bulunan bir durumla "baş edebilmek" ve benzersiz bir örüntü yaratabilmek için, hücrenin morfogen örüntüde her bir monoton alt bölgenin bireysel özelliklere sahip olmasına imkan veren ek bir mekanizmaya ihtiyacı olacaktır. O mekanizma başarılı olamazsa, altta yatan ayna simetrik örüntü ortaya çıkabilecektir. Bir kez daha, dört renk tekeri modelinin bu fenomenlere basit yorumlar getirdiğini göreceğiz. Teorik olarak, yumurta üzerinde ayna simetrik mutant örüntülerinden, dalga boyları giderek kısalan dalga tarzında niteliklere geçildiğini düşünebiliriz. Şimdi de artık bu genlerin bazılarının giderek kısalan sinüzoidal uzaysal gen ve protein ifadesi örüntüleri sergilediğini gösteren şaşırtıcı bazı doğrudan kanıtları ele alacağız.

SİNÜZOİDAL TRANSKRİPSİYON VE PROTEİN ÖRÜNTÜLERİ: YUMURTA ÜZERİNDE YÜKSEK HARMONİKLERİ KAPSAYAN BİR ÇATALLANMA DİZİSİ

Drosophila'da sinsityum yaklaşık üçüncü saatte hücresel blastodermin oluşmasına kadar difüzyona açıktır. Dolayısıyla, bazı maternal, boşluk, çift kural ve segment polaritesi genlerinin sinsityal yumurtada bol miktarda çok doruklu karmaşık uzunlamasına RNA transkript ve protein örüntüleri sergilemeleri çok çarpıcı bir bulgu. Bu örüntüleri hangi mekanizma yönetiyor olursa olsun, bunlar gerçekten güzel fenomenler.

Bu veriler üç açıdan Turing reaksiyon–difüzyon modeline kritik bir destek sunuyorlar. Birincisi, betimlenecek gen sistemlerinin çoğunda ifade edilen uzaysal örüntüler Laplace öz fonksiyonlarını hatırlatıyor. İkincisi, gelişim sürecinin erken evrelerinde her bir gen sisteminin uzaysal örüntüsü giderek çok

doruklulaşıyor ve bu süreçte difüzyon ya da bir başka parametre ayarlandıkça uzaysal örüntüde uzaysal frekans çiftleyici çatallanma dizisine çok benzeyen ya da doğal bir çatallanma dizisine benzeyen yüksek harmonikler ortaya çıkıyor. Üçüncüsü, doğal dalga boyları birbirinden farklı olduğu düşünülen farklı gen sistemleri, farklı hızlarda da olsa benzer çatallanma süreçlerinden geçiyorlar.

Uzun Dalga Boylu Sistem: Bicoid, Oskar ve Caudal

En uzun dalga boylu sistem *bicoid* ve *oskar* maternal genlerini ve maternal artı zigotik gen olan *caudal* gibi genleri kapsıyor (MacDonald ve Struhl 1986; Akam 1987; Nusslein–Volhard, Frohnhofer ve Lehmann 1987). Oosit, yumurta ve erken evre embriyoda *caudal* ve diğer gen ürünlerine ait RNA'nın saptanmasında, radyoaktif işaretleme uygulanmış DNA ya da RNA tamamlayıcısı RNA'nın *in situ* hibridizasyonu kullanılıyor (Hafen, Levine vd. 1983). Genin protein ürünlerini saptamada ise bu ürünlere bağlanan işaretlenmiş özgül monoklonal antikorlara baş vuruluyor.

Sinsityumda *Bicoid, oskar* ve diğer bazı genleri kapsayan maternal genlerin kararlı monoton gradyanları gözlemleniyor: *Bicoid* ön bölgede daha fazla, *oskar* ise arka bölgede daha fazla. Bölünmenin ileri evrelerinde bunların ikisi de daha karmaşık dalga formlarına geçemiyor. Buna karşılık, *caudal* giderek daha karmaşık dalga formları sergiliyor. Bu genin transkripti önce oosite komşu bakıcı hücrelerde görülüyor ve buradan oosite göç ettiği tahmin ediliyor. Erken evre bölünmeler sırasında bu maternal RNA tekdüze yumurtanın bütününe yayılmış durumda; vitellus bulunan iç kısımda yoğunluğu daha az, sitoplazmik adaların bulunduğu iç kısımda ise daha yoğun. Bölünme sırasında bu adalar ve çekirdekleri kortekse göç ederken, bu transkript de göç ediyor. Dokuzuncu bölünmeyle on üçüncü bölünme arasında çarpıcı bir değişiklik gerçekleşiyor ve ön tarafta daha düşük, arka taraftaysa daha yüksek bir anteroposterior gradyan oluşmasına neden oluyor. Dikkat ederseniz bu monoton gradyan her iki kutupta da düşük olmasına karşın ve ortada yükselerek, yarım kosinüs benzeri bir örüntü oluşturuyor. Böyle bir dağılım ilk uzunlamasına Turing benzeri mod ve Laplace operatörü gereği beklenen bir durum (Şekil 14.24*a*). Tekdüze gradyandan monoton gradyana kaymanın altında yatan mekanizma henüz bilinmiyor (MacDonald ve Struhl 1986).

Caudal protein bolluğu analizinde de embriyonun bütününde β–galaktosidaz–*caudal* füzyon proteinine karşı monoklonal antikorlarla boyama işlemine baş vurulduğu bildiriliyor. Bu analiz proteinin başlangıçta tekdüzeyken onuncu bölünmede RNA bolluğuna paralel olarak monoton örüntüye kayma gösterdiğini ortaya koyuyor; ön tarafta düşük, arka tarafta yüksek olan protein miktarının yumurtanın ortalarında sigmoid tarzda arttığı görülüyor. Bu da bize, gerek Turing modelinde gerekse diğer alan denklemlerinde öngörüldüğü gibi, hem RNA'nın ve hem de proteinin tekdüze dağılımdan elips tarzındaki yu-

murtadaki ilk uzunlamasına öz fonksiyon moduna çok benzeyen bir örüntüye geçtiğini gösteriyor.

Bu noktadan sonra, RNA ve protein örüntülerinde çok dorukluluğun arttığı görülüyor. Hücreleşmeden kısa bir süre önce hem ön kutupta hem de arka kutupta düzey düşerken, yumurtanın arka bölümünde artıyor ve embriyonun arka üçte birlik bölümünde yüksek düzeyde RNA bolluğu olan, halka benzeri bir oluşum ortaya çıkıyor. Germ bandı genişlemesi sırasında uzunlamasına germ bandının bütününde transkripte rastlanıyor, ama miktarı aralıklı *segment çiftleri* temelinde artıp azalıyor.

Dolayısıyla, *caudal* RNA ve proteinin şu aşamalardan geçtiğini görüyoruz: (1) tekdüze dağılım; (2) ilk uzunlamasına Laplace öz fonksiyonu benzeri bir monoton örüntü; (3) İlk uzunlamasına mod artı ikinci modun süperpozisyonuna çok benzeyen, her iki kutupta düşük, orta bölgede yüksek üçüncü bir örüntü; (4) eksen boyunca çok sayıda almaşık segmentin atlandığı, bol miktarda doruk bulunan bir örüntü.

Caudal mutant fenotiplerini ayrıntılı olarak inceleyen bir çalışmada çok doruklu geçici örüntülerle ilgili ek kanıtlar elde edildi. Bu çalışmada *cad+/cad–* spermle döllendiği varsayılan *cad–* dişi yumurtaların çoğu zaman sekizinci karın segmenti bulunmayan larvalara dönüştüğü, zaman zaman da dördüncü karın segmentinin kısmen silindiği belirlendi; bu da aralıklı dörder segment örüntüsü için bir ipucuydu. Ayrıca, az sayıda larvada, germ bandının uzaması sırasında protein örüntüsünde gözlemlenen aralıklı segment çiftleriyle bağıntılı olarak, tek numaralı karın segmentlerinin kısmen silindiği görüldü. Bu bulgular giderek karmaşıklaşan, çok doruklu dalga formlarını kapsayan *caudal* sürecinin pekâlâ homojen bir örüntüyle başlayabileceğini, sonra monoton gradyana geçebileceğini, sonra yumurtanın üçte birlik arka bölgesinde tek bir tepe oluşabileceğini, sonra aralıklı dörder segment oluşabileceğini, son olarak da aralıklı segment çiftlerinin belirebileceğini düşündürüyor.

Orta Dalga Boylu Sistem: Boşluk Genleri

Bulgular *Krüppel*, *hunchback* ve belki de *knirps*, *giant* ve *tailless*'in embriyogenezin erken evresinde tepe sayısı giderek artan bir örüntü sergileyen, ama doğal dalga boyu *caudal*'den daha kısa olan bir gen sisteminin üyeleri olduklarını düşündürüyor.

Yukarıda belirtildiği gibi, boşluk genleri en az bir komşu segmentler grubunun silinmesine yol açan bir gen sınıfını tanımlıyor (Nusslein–Volhard ve Wieschaus 1980; Preiss, Rosenberg vd. 1985). Daha önce gördüğümüz gibi *Krüppel* mutantlarında T1'den A5'e kadar uzanan tek bir geniş silinme bölgesi var. Bununla birlikte, RNA transkript örüntü dizileri çok daha karmaşık ve reaksiyon–difüzyon modellerindeki tablolara çok benzeyen bir dizi belirgin çatallanma sürecinden geçiyor (Şekil 14.24). *Krüppel* transkripti önce onuncu

bölünmede yumurtanın ortasında tek bir geniş bant şeklinde beliriyor. On dördüncü bölünmeye gelindiğinde, hücreleşmeden hemen önce *yumurtanın ön ve arka kutuplarında* iki yeni transkripsiyon bölgesi ortaya çıkıyor (Harding ve Levine 1988). Bu aşamada *Krüppel* (kutuplarda düşük, yumurtanın ortasında yüksek düzey olan) ikinci uzunlamasına öz fonksiyon moduna çok benzeyen başlangıçtaki örüntüden, tepe noktası sayısının arttığı ve uzunlamasına eksen boyunca iki tam döngü gözlemlenen dörtlü moda geçiyor: tepeden tepeye ve yine tepeden tepeye geçiş. Tıpkı *caudal* gibi *Krüppel* de germ bandı genişlemesi yoluyla anteroposterior eksende boylu boyunca ifade ediliyor ama çift segmentli aralıklarla miktarı artıp azalıyor; bu da çift kural örüntüsünü akla getiriyor (Harding ve Levine 1988). Bu tablo, *caudal* gibi *Krüppel*'in de bir dizi çatallanmadan geçerek anteroposterior eksende tepe noktası sayısının giderek arttığı bir örüntü oluşturduğunu düşündürüyor.

Dikkat ederseniz, *Krüppel* örüntüsünde tepe noktası sayısındaki artış *caudal* örüntüden daha hızlı. Bunun sonucunda *caudal* protein tekdüze örüntüden monotona dokuzuncu bölünmede geçiyor, yumurtanın üçte birlik arka bölgesindeki tek bir bölgeye ulaşması ancak hücresel blastoderm evresinde mümkün oluyor ve sonunda germ bandı genişlemesiyle çift segmentli örüntüyü oluşturuyor. Buna karşılık, sürece daha geç giren *Krüppel* ilk kez onuncu bölünmede görülüyor, tepe noktalarının her iki uçta ve yumurtanın ortasında olduğu tam bir dört segmentli moda hücresel blastoderm evresinde geçiyor, ardından da germ bandı genişlemesiyle çift segmentli örüntüye dönüşüyor.

İkinci boşluk geni olan *hunchback* de giderek karmaşıklaşan dalga formunda bir harmonik süreçten geçiyor (Reinerts, kişisel bildirim). Bu süreç transkriptin tekdüze dağılımıyla başlıyor ve sekizinci bölünmede ön tarafta maksimuma ulaşan bir monoton gradyan geliştiriyor. On ikinci bölünmeye gelindiğinde, arka tarafta ikinci bir tepe noktası belirerek gen ürününün tam bir periyodu oluşmuş oluyor. On dördüncü bölünme sırasında bu örüntü önce iki, ardından da üç tam uzaysal periyot sürecinden geçiyor. Gastrulasyon ve germ bandı genişlemesi sırasında daha yüksek harmoniklere işaret eden kanıt henüz yok.

Knirps, *tailless* ve *giant* mutantları da boşluk gen sisteminin üyeleri. Kusurları ifade eden örüntüler bu genlerin çok doruklu transkript ve protein dalga formları sergilediklerini düşündürüyor.

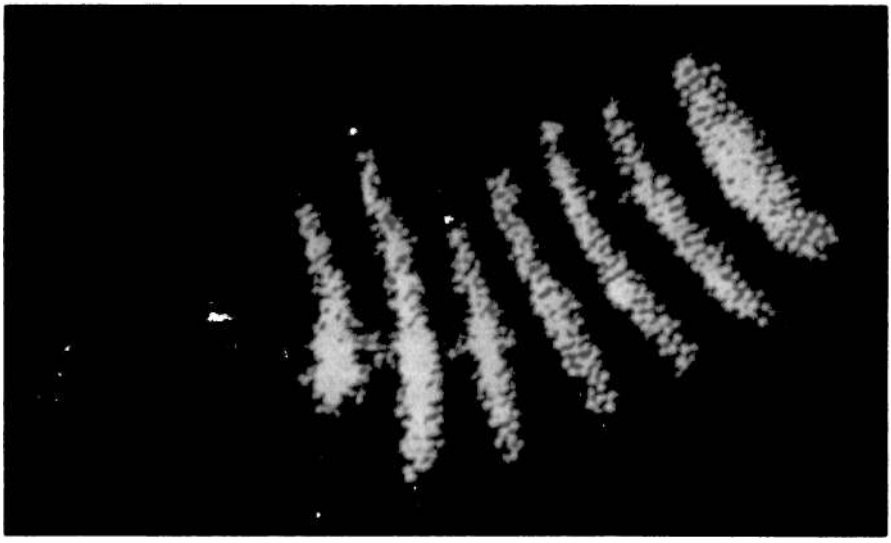
Çift Kural Genlerinde Çatallanma Dizileri

Çift kural genleri primer eksende tek başına silinmelere ya da silinmeler artı aralıklı segment çiftlerinde ayna simetrik duplikasyonlara neden olan bir gen sınıfı. Çift kural genlerinden ikisini oluşturan *fushi tarazu* ve *even–skipped* uzaysal frekans çiftleyici çatallanma dizilerine çok güzel örnekler sunan iki gen.

Fushi tarazu Antennapedia kompleksinde yer alıyor. Gen klonlandı (Hafen, Levine vd. 1983; Hafen, Kurowa ve Gehring 1984) ve embriyonun erken evre-

sindeki transkripsiyon örüntüsü *in situ* hibridizasyon yöntemiyle araştırıldı (örn. bkz., MacDonald, Ingham ve Struhl 1986). Ayrıca, bu gen tarafından kodlanan protein de klonlandı ve karşıt monoklonal antikorlar geliştirildi. Bütün bu çalışmalar sayesinde bu proteine karşı geliştirilen monoklonal antikorlarla embriyoların belli bölümlerinin ya da bütününün işaretlenmesi yoluyla, erken evre embriyoda protein ifadesi örüntüsünün belirlenmesi mümkün hale geldi (Carroll ve Scott 1986). Sonuçlar çarpıcı.

Şekil 14.26'da hücresel blastoderm evresindeki protein örüntüleri görülüyor. Şu özelliklere dikkat edin. Birincisi, embriyoyu çevreleyen, oldukça eşit aralıklı boya tutmayan şeritlerle birbirinden ayrılan yedi şerit var. İkincisi, dikkat ederseniz bu şeritlerin ön ve arka kutuplara yaklaştıkça net bir şekilde genişledikleri görülüyor. Ön taraftaki birkaç şerit dorsalden ventrale geçerken öne doğru kıvrılıyor. Buna karşılık, arka taraftaki birkaç şerit dorsalden ventrale geçerken arkaya doğru kıvrılıyor. Yumurtanın ortasındaki şeritlerin nerdeyse dik olduklarını görüyoruz. Bu uzaysal örüntü Laplace difüzyon operatörünün *Drosophila* yumurtasının deforme olmuş elipsoit geometrisindeki bir öz fonksiyona son derece benziyor. Yumurta, ventral orta hattı dorsal orta hat yayından daha uzun olacak şekilde kıvrılmış. Uzaysal bölge biraz geniş olunca, şeritler arasındaki aralıkların biraz genişlemesi Laplace öz fonksiyonlarının tipik özelliklerinden biri. Yumurta gibi deforme elipsoitlerde uzunlamasına öz fonksiyon modları ventrale yaklaştıkça kutuplara doğru kıvrılıyorlar. Bu ben-



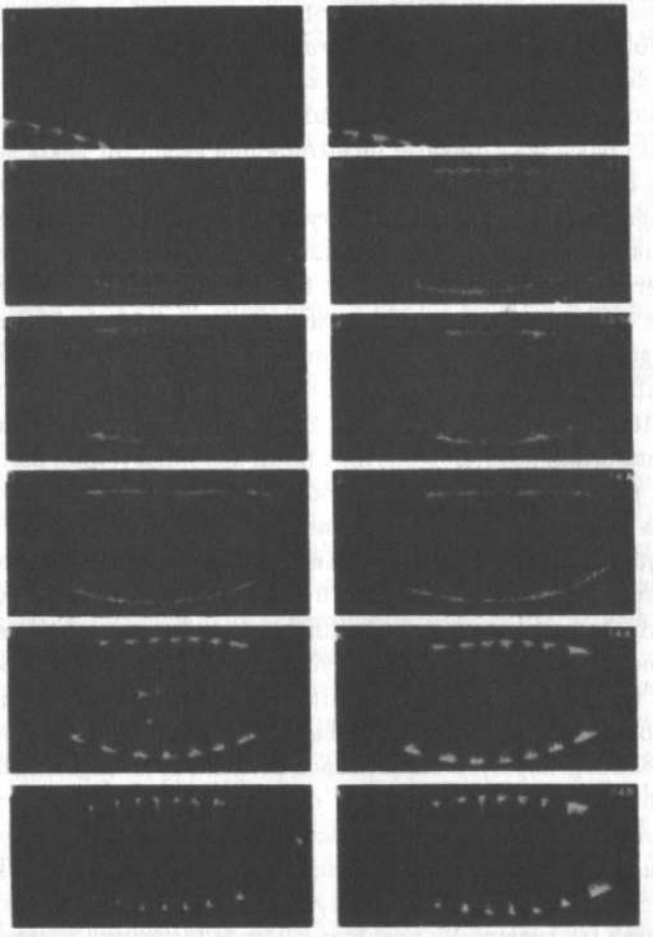
Şekil **14.26** *Hücresel blastodermde aralıklı çifte segmentler halinde yerleşmiş yedi şeritli fushi tarazu protein örüntüsü. Embriyonun ventral yayı boyunca şeritlerin kutuplara doğru genişleyişine dikkat edin. (Carroll ve Scott'tan alınmıştır; 1986)*

zerlik rastlantısal da olabilir ve başka türlü de açıklanabilir, ama öyle olduğunu varsaymak hayli zor.

Tam bir yumurta biçimi üzerinde beklenen öz fonksiyonu örüntüleriyle *fushi tarazu*'da görülen örüntü arasındaki yegâne fark, bantların bölgenin bütününü kaplaması beklenirken, embriyodaki örüntüde önde büyük, arkada daha küçük boş iki bölge olması. Ancak Edgar, Weir ve arkadaşları (1986) dördüncü bölünmede normal *fushi tarazu* bant oluşumu döneminden önce, bir saat boyunca sikloheksimid uygulanarak protein sentezinin inhibe edilmesi durumunda, ön tarafta ilave iki gen transkript bandı gözlemlendiğini bildiriyorlar. Bu da normal embriyoda genel bir periyodik örüntü olduğunu, buna karşılık *fushi tarazu* transkripsiyonunun lokal bir sinyalle ön bölümde (ve belki de arka bölümde) baskılandığını düşündürüyor. Aşağıda bu konuyu daha ayrıntılı ele alacağım, çünkü bu bulgular bazı gen ürünlerinin diğer gen bölgelerinin aktivite alanlarını sınırlandıran bir *iç konum çerçevesi* bileşeni olarak hareket ettiğini ve bu mekanizmanın "örüntü üreten makineleri" birbirleriyle bağlantılandırarak yumurta üzerinde belli bölgelerde periyodik uzaysal örüntüler oluşmasını sağladığını düşündürüyor. Eğer bu doğruysa, bu çerçeve genel olarak yumurtanın büyüklük ve biçimindeki hafif değişiklikleri sınırlandırarak nihai transkript örüntülerini belli ölçüde değişmez kılan mekanizmanın bir parçası olabilir.

Yukarıda betimlenen daha uzun dalga boylu sistemler gibi, *fushi tarazu* ve diğer bazı çift kural genleri de artık yakından tanıdığımız çatallanma süreçlerinden geçiyorlar. Ancak burada uzaysal frekans çiftleyici çatallanmaları gösteren en açık kanıtlarla karşılaşıyoruz. *Fushi tarazu* transkriptine ilk kez embriyo bölünmelerinin orta evresinde arka kutuptan itibaren, yumurtanın yüzde 15 ile 85'i gibi geniş bir alanda yayınık bir dağılım gösterir şekilde rastlıyoruz. Embriyonun bir sinsityum olmaya devam ettiği, böylece bağlantılı bir ortak sitoplazmanın varlığını sürdürdüğü geç sinsityal blastoderm evresine gelindiğinde, geçici bir evrede örüntünün yüksek ve düşük yoğunluklu sekizer segmentlik iki ayrı banda ayrıldığını görüyoruz. Ardından bant sayısı iki katına çıkıyor ve yüksek ve düşük yoğunluklu dörder segmentlik almaşık şeritler oluşuyor. Bu noktadan sonra ön taraftaki üç bant, aralarında koyu renk bir bant olan yüksek yoğunlukta ikişer banda ayrılıyor (Hafen, Kurowa ve Gehring 1984; MacDonald, Ingham ve Struhl 1986). Dolayısıyla, hücreleşmeden önce, *fushi tarazu*'nun düşük yoğunlukta bantlarla birbirinden ayrılan yedi almaşık şerit oluşturduğunu görüyoruz. Aralıklar iki segment genişliğinde (Şekil 14.27). Böylece sinsityumda başlangıçta uçlardan uzak olmak üzere geniş bir alana yayılan bir örüntü var ve ardından bu örüntüde önce iki bantlı, ardından dört bantlı almaşık tepe ve çukurlarla ayrıntılar beliriyor, sonunda da iki segment periyotlu sinüzoidal bir örüntü yerleşiyor. Yukarıda belirtildiği gibi, yandan bakıldığında yüksek yoğunluktaki bu şeritlerin embriyoda dorsalden ventrale dikey inen çubuklar olmadıkları, tersine ventrale yaklaştıkça belirgin bir şekilde kutuplara doğru büküldükleri görülüyor.

Even–skipped'de de aynı uzaysal frekans çiftleyici çatallanma dizisini gözlemliyoruz (MacDonald, Ingham ve Struhl 1986), ama *fushi tarazu* bantlarıyla (Şekil 14.27) karşılaştırıldığında bu kez hafif bir faz kayması dikkati çekiyor. Burada da bantların deforme elipsoit yumurtadaki öz fonksiyonları hatırlatan örüntülere çok benzeyen bir şekilde, ventral kenar boyunca kutuplara doğru kıvrıldığı görülüyor.



Şekil **14.27** *Geç sinsityal blastoderm evresinde fushi tarazu ve even–skipped transkripsiyon örüntülerinin birbiri ardına oluşum süreci. Her bir transkript önce yaygın bir örüntü oluşturuyor, ardından önce iki banda, sonra da dört banda bölünüyor. Önden ilk üç bant yeniden ikiye bölünüyor ve yedi şeritli nihai örüntü beliriyor. Sağ taraftaki fushi tarazu ve sol taraftaki even–skipped panelleri dikkatle incelendiğinde anteroposterior eksen boyunca birbirlerine göre bir faz kayması olduğu görülüyor. (MacDonald, Ingham ve Struhl'den alınmıştır; 1986)*

Bir diğer mutant çift kural geni de *hairy*. Bu genin silinmesi normal segment sayısının yarısı kadar segment oluşmasına neden oluyor. *Hairy* transkriptleri ilk kez on birinci ya da on ikinci bölünmelerde saptanabiliyor. Bu aşamada transkriptler yumurtada tekdüze bir yayılım gösteriyor (Ingham, Howard ve lsh–Horowicz 1985). Ardından, biri ön tarafın dorsalinde yumurtanın yüzde 85 ile 95'ini kapsayan, diğeri yumurta uzunluğunun yüzde 75'i ile yüzde 20'sini kapsayan geniş bir bantla embriyonun bütün çevresini dolanan iki bölgede bol miktarda transkript bulunduğu görülüyor. On dördüncü bölünmeye gelindiğinde, geniş bant üzerinde süreksizlikler oluşuyor ve bandın bölgesinde sekiz ayrı banda bölündüğü görülüyor. *Fushi tarazu* bantları gibi, *hairy* bantları da (üç dört çekirdek bulunan) dorsal tarafla karşılaştırıldığında, (altı ile sekiz çekirdek bulunan) ventralde daha geniş. *Fushi tarazu* ve *even–skipped* transkript süreçlerinin başlangıcı dikkatle incelendiğinde geçici bir sekiz segmentli, ardından da dört segmentli periyodiklik gözlemleniyor. Henüz gerekli analizler yapılmadığı için bu periyodikliğin *hairy*'de de yaşanıp yaşanmadığı bilinmiyor.

Bununla birlikte, *hairy*, *fushi tarazu* ve *even–skipped* arasındaki uzaysal faz ilişkileri analiz edildi (derleme için bkz. Akam, 1987). Blastoderm evresinde üçünde de çift–segmentli periyotlar var, ama aralarında hafif faz farklılıkları olduğu görülüyor. (Birinde aktivitenin tepe ve çukur noktalarına diğerinden önce ulaşılıyor.) Bununla birlikte, iki segmentli uzaysal periyotta bu üç gen arasında 180 derecelik faz farkı yok. Bu da, iç transkriptin aralıklı çift segment örüntülerinin farklı bölgelerinde farklı kombinasyonlar, daha somut dile getirirsek, *farklı oranlar* var ve bu farkları aralıklı çift segmentler için konum kodlamada kullanıyor olabilirler. Bu noktayı aşağıda yeniden ele alacağım ve konum ölçümlerinde bu oranlarla tanımlanan faz ölçümlerini temel alacağım.

Son olarak, çift kural sınıfının bir üyesi de *paired*. Bu mutant da klonlandı ve transkripsiyon örüntüsü değerlendirildi. Lokalize *paired* transkriptleri ilk kez on ikinci bölünmede yumurtanın yüzde 63 ile yüzde 77'sini boylu boyunca kapsayan, ventral tarafta dorsal taraftan daha belirgin altı çekirdek genişliğinde bir bant şeklinde beliriyor. Bu bant bir sonraki bölünmede genişleyerek 12 ile 16 çekirdeği kapsıyor. On dördüncü bölünmede iki segmentlik aralıklarla yumurta boyunun yüzde 20'sine eşit dağılmış beş bant daha ortaya çıkıyor. Hücreleşmenin tamamlanmasından hemen önce iki önemli olay gerçekleşiyor. Yedinci bandın arkasında yumurta uzunluğunun yüzde 13'ünü kapsayan ek bir bant beliriyor ve ikinciden yedinciye bantlar ön ve arka bantlara bölünmeye başlayarak tek segmentlik aralıklar şeklinde bir örüntü oluşturuyorlar. Bu sonraki süreç önden arka kutba doğru ilerliyor. Ayrıca, ventral taraftan dorsal tarafa doğru bir ilerleme de gözlemleniyor (Kilcherr, Baumgartner vd. 1986; Akam 1987).

Segment Polaritesi Genleri

Segment polaritesi mutantları silinmeleri durumunda segment parçalarının silinmesine ve geri kalanların da ayna simetrik duplikasyona yol açıyor; bunlardan *engrailed* mutantının yarattığı örüntü incelendi. Dikkat çeken başlıca fenomenler *engrailed* geninin önce dört segmentli, ardından iki segmentli periyodiklikle ifade edilmesi, daha sonra da aralıklı tek segmentlik bir örüntüye dönüşmesi; çift segmentlik şeritlerin aralarında önce transkript, sonra da protein birikiyor (Weir ve Kornberg 1985). Daha ayrıntılı incelediğimizde şunları görüyoruz. Transkripsiyon on dördüncü bölünmede başlıyor. Önce yayınık bir örüntü var. Ardından şeritler belirmeye başlıyor. Bunlar alttaki genel bir anteroposterior gradyan üzerinde beliren karmaşık bir şekiller dizisi oluşturuyor. Belirgin bantların ilk ikisi ikinci ve sekizinci bantlar. Dördüncü ve sekizinci banlar altıncı banttan daha önce belirginleşiyorlar, on ikinci bant da onuncu banttan önce gözlemlenebiliyor. Sonuç olarak başlangıçta aralıklı dörder segmentlik geçici bir örüntü var. Ardından iki segmentlik aralıklarla çift sayılı bantlar oluşuyor; bunlar daha sonra belirmeye başlayan tek sayılı segmentlerden geçici olarak daha güçlü. Nihai örüntü *her bir segmentte* tek bir çekirdek bulunan şeritlerden oluşuyor.

Bu veriler bize büyük önem taşıyan bazı konularda doğrudan kanıtlar sunuyor:

1. Sinsityum içinde gen transkripsiyonu ya da transkript birikimi bölgesel olarak gerçekleşiyor. Bu protein sentezi için de geçerli. Bölgeselleşme belki de çok ince bir uzaysal ölçekte gerçekleşiyor ve segment başına üç dört çekirdek (daha sonra da hücre) olmak üzere tahminen sekiz ile on çekirdeği birbirinden ayıran mesafelerde artıp azalarak maksimumdan minimuma sonra yine maksimuma çıkıyor.
2. Uzaysal frekans çiftleyici çatallanma dizilerinin ya da daha genel bir ifadeyle çatallanma dizilerinin gerçekten oluştuğunu gösteren güçlü kanıtlar var. Frekans çiftleyiciye benzer en iyi kanıtlar *even–skipped* ve *fushi tarazu*'dan elde edilenler; bunlarda tek bir geniş bant iki banda dönüşüyor, ardından onlar da dört banda dönüşerek dörder segmentli bir örüntü oluşturuyorlar, bu da çatallanarak çift segmentli yedi şeritli bir örüntüye yol açıyor ve *even–skipped*'te sonunda bu da birer segmentlik 14 şeritli bir örüntüye dönüşüyor. Ayrıca, *paired*, *engrailed*, *Krüppel*, *hunchback* ve *bicaudal* verileri de bu gen sistemlerinde bir tür çatallanma dizisinin giderek çok doruklu örüntülere dönüşüyor olabileceğini düşündürüyor. Bütün bu genler bolluğun egemen olduğu tek bir geniş bölgeden başlayarak, süreç içinde hiç değilse iki segmentli periyodikliğe ulaşıyorlar.

3. Dört sistemin doğal dalga boyları giderek kısalıyor ve çatallanma sürecinden geçiş hızı giderek artıyor. *Caudal* monoton örüntüsünü onuncu bölünmede oluşturuyor, oysa bu aşamada *Krüppel*'de yumurtanın ortasında bant oluşmuş durumda, çift kural ve segment polaritesi genleri ise henüz çatallanma süreçlerine girmemiş oluyorlar. *Caudal* arka bölümde, belki de on dördüncü bölünmede birinci ve ikinci modlarla ilişkili halka örüntüsünü oluşturduğunda, *Krüppel* dörtlü moda geçmiş, iki uçta ve yumurtanın ortasında tepeleri belirmiş oluyor. Aynı şekilde, *hunchback* boşluk geni blastoderm evresine gelindiğinde uzunlamasına iki ya da üç tam döngüsünü gerçekleştirmiş oluyor. Gelişim sürecinin aynı zaman aralığında *fushi tarazu* ve *even-skipped* çift kural genleri tek bantla başlayıp almaşık yedi şeritle sonuçlanan çatallanma dizisini tamamlamış oluyorlar. Çift kural genlerinden önce işe koyulan *Caudal* ve *Krüppel* aralıklı çifte segment aşamasını germ bandı genişlemesine kadar tamamlayamıyorlar.
4. Maternal, boşluk ve çift kural genlerinde sergilenen uzaysal örüntüler yumurtanın deforme elipsoit şekli üzerindeki Laplace operatörü öz fonksiyonuyla elde edilen kestirimlere son derece benziyor. *Caudal* transkriptleri Laplace operatörü tarafından yönetilen ilk uzunlamasına mod temelinde Turing benzeri bir mekanizmanın öngördüğü, her iki kutupta düşük, ikisinin arasında yüksek bir monoton gradyan oluşturuyor. Daha da çarpıcı bir bulgu, *fushi tarazu* ve *even–skipped* transkriptlerinde ventral tarafa doğru büküldüğünü gördüğümüz örüntü, aynen Laplace operatörü öz fonksiyonlarının *Drosophila* yumurtası gibi deforme bir elipsoitte oluşturacağı biçime benziyor.
5. Örüntülerin başlangıçta yayınık olduğunu ve giderek belirginleştiğini görüyoruz. Bunu en açık *caudal*, *hairy*, *even–skipped* ve *fushi tarazu*'da görüyoruz, hatta bu belki de *engrailed*'de de böyle; buna karşılık *paired* için geçerli değil. *Polyspondilium*'da gördüğümüz gibi, örüntünün yayınık başlaması ve daha sonra az sayıda baskın dalga boyunun belirişi, aslında gürültüden kararsız uzaysal modların doğuşunun ayırt edici bir özelliği.

Birlikte ele alındığında bunlar *Drosophila* embriyosunun erken evrelerinde ortaya çıkan transkripsiyon örüntülerinin temelinde dalga benzeri niteliklerin yattığını, bu niteliklerin yumurta başına daha fazla dalga boyu düşecek şekilde giderek belirginleştiğini ve bunların segmental niteliklerin belirlenmesinde kritik rol oynayan genlerle bağlantılı olduğunu ileri süren görüşü destekleyen çok güçlü veriler.

Gen Sistemleri Arasındaki Parametrik Bağlantılar: Bu Bir İçsel Konum Çerçevesi mi?

Bu zengin fenomenleri betimlerken, bu genler arasında var olan ya da mümkün olan düzenleyici bağlantılara ve bu bağların kısmen örüntü oluşumunu yöneten mekanizmanın bir parçası olabileceği konusuna girmedim. Oysa günümüzde bu yoğun araştırmalar yürütülen bir alan (Carroll ve Scott 1986; Harding, Rushlow vd. 1986; Ingham, lsh–Horowicz ve Howard 1986; Jackle, Tautz vd. 1986; Akam 1987; Frasch ve Levine 1987; Scott ve Carroll 1987; Harding 1988). Örneğin, artık her bir boşluk geninin silinmesiyle çift kural genlerinin bant oluşum örüntülerinin değiştiğini, tipik olarak bazı bantların enine genişlediğini, bazılarının da silindiğini biliyoruz. Aynı şekilde, çift kural gen ürünleri normal segmental *engrailed* örüntüsünün ortaya çıkışıyla doğrudan ilişkili (Howard ve Ingham 1986; Akam 1987; Martinez–Arias ve White 1987).

Bu sorunun birkaç boyutunu vurgulamakta yarar var. Birincisi, maternal artı zigotik, boşluk, çift kural ve segment polaritesi gen sistemleri birbirleriyle örtüşen çok karmaşık dalga formlarını kapsayan uzaysal örüntüler yaratıyorlar. Eğer genel olarak bu sistemler hücre konumunu ve gelişme sürecini belirlemek üzere birlikte kullanılırlarsa, o zaman farklı dalga formlarının *gereken şekilde kaydedilmesi* önem kazanıyor. Bir başka ifadeyle, uygun faz ilişkilerinin gerçekleşmesi gerekiyor. İkincisi, karmaşık örüntüleri açıklayan her teori uzay-zaman örüntüleri kompleksinin *bütününü* açıklamalıdır. Üçüncüsü, reaksiyon–difüzyon modeli ya da diğer alan modelleri, transkript örüntülerinde görünen çatallanma dizileri üzerine kafa yormaya elveren doğal araçları sunuyorlar.

Uzaysal örüntü makinesinin, bir yönüyle kısmi diferansiyel denklemler ve Laplace operatörü tarafından yönetilen bir tür reaksiyon–difüzyon sistemi ya da bir diğer alan sistemi olduğu fikrini ciddiye alıyorsak, o zaman böyle bir örüntü makinesinin farklı transkript örüntülerinin gereken şekilde kaydedilmesi problemini çözmesi ve mümkün olan öz fonksiyon modlarından *yalnızca bazılarının* ortaya çıkmasını güvence altına alması gerekecektir. Somut olarak, 14'üncü döngüdeki yedi şeritli *fushi tarazu* ve *even–skipped* örüntülerini ele alalım. Bu şeritler arasındaki mesafeler yalnızca birkaç çekirdek genişliğinde. Oysa böylesine kısa dalga boylu Turing benzeri bir reaksiyon–difüzyon sistemi, bunun yanında gözlemlenen örüntüye dik olan ve şeritlerin dorsoventral eksen boyunca yerleşeceği şeritli bir sistem de oluşturabilecektir. Kaldı ki, ortaya bir dama tablosu örüntüsü de çıkabilir. Oysa bunları görmüyoruz. Dolayısıyla, eğer bir reaksiyon– difüzyon modeli ya da diğer bir alan modeli uzunlamasına uzaysal örüntülemenin başlamasını Laplace operatörü öz fonksiyonlarıyla açıklayabiliyorsa, aynı zamanda bu örüntülerin yumurtanın dorsoventral ya da soldan sağa eksenlerinde neden oluşamadığını da açıklaması gerekir.

Oldukça basit genel bir hipotez işimizi görebilir. Maternal, boşluk, çift kural ve segment polaritesi gen sistemleri, uzun dalga boylu sistemler daha kısa

dalga boylu sistemler için *çatallanma parametreleri* işlevi görecek şekilde birbirleriyle bağlantılı olabilir. Hatırlarsanız, Turing model sınıfında başlıca iki parametre var: Birincisi aktivatör ve inhibitör maddelerin difüzyon sabitleri oranını gösteren β, ikincisi ise bölge büyüklüğünü ya da maddelerin difüzyon sabitlerinin mutlak değerlerini temsil eden ya da sistemdeki toplam kimyasal reaksiyon hızını gösteren γ. Dolayısıyla, eğer en uzun dalga boylu sistemin bileşenleri olan *bicoid*, *oskar* ve *caudal genleri Krüppel* ya da *hunchback* gibi boşluk genleri için çatallanma parametreleri işlevi görüyorsa, öncekiler bunu boşluk gen sistemi bileşenlerinin difüzyon oranlarını değiştirerek gerçekleştiriyor olabilirler; bu değişiklikleri söz konusu sistemin ürünlerine bağlanarak gerçekleştirebilecekleri gibi, reaksiyon hızını değiştirerek de yapabilirler; hatta belki de bunu transkripsiyon ya da translasyon düzenleyicilerini etkileyerek başarabilirler. Aynı şekilde, uzun dalga boylu sistemler ve boşluk gen sistemleri çift kural sistemi için de çatallanma parametresi işlevi görüyor olabilir. Uzun dalga boylu sistemlerin daha kısa dalga boylu sistemler için çatallanma parametresi işlevi görebilecekleri düşüncesinin temelinde uzun dalga boylu sistemlerde tek bir genin silinmesinin, genellikle daha kısa dalga boylu sistemlerde temel periyodik transkripsiyon örüntüsünü yok etmediğini, ama kısa sistemlerin örüntüsünü çarpıtabildiğini gösteren bulgular yatıyor.

Bu hipotezi test etmek için Danimarka'dan Axel Hunding B. Goodwin ve benimle birlikte yürüttüğü bazı sayısal çalışmalarda *Drosophila* yumurtasının deforme elipsoit geometrisi çerçevesinde doğrusal olmayan bir reaksiyon–difüzyon sistemini araştırdı (Hunding, Kauffman ve Goodwin 1990). Hunding'in bulgularına göre, eğer *Krüppel*'in ürünü çift kural sisteminin bir çatallanma parametresi olarak kabul edilirse, o zaman *Krüppel*'in yumurtanın iki kutbunda ve ortasında yüksek, aralarda ise çukur değerler alan dörtlü mod örüntüsünün *fushi tarazu* ve *even–skipped* sistemlerindeki uzunlamasına yedi şeritli örüntüleri kararlı kıldığı sonucuna varmamız gerekiyor. Yatay ve dama tahtası örüntüleri baskılanıyor. Dahası, deneylerde görüldüğü gibi, deforme elipsoit üzerindeki dikey şeritler ventral orta hat boyunca kutuplara doğru bükülüyor. Ayrıca, ön ve arka kutuplarda, Edgar, Weir ve arkadaşlarının (1986) bildirdikleri ön kutup bantlarını hatırlatan belli belirsiz ek şeritler görülüyor.

Hunding'in bildirdiği sonuçlar cesaret verici. Bu veriler uzun dalga boylu sistemlerin daha kısa dalga boylu sistemler için çatallanma parametresi işlevi görerek ardışık bileşenler olarak çalışabileceklerini, böylece uzunlamasına ince taneli uzaysal transkripsiyon örüntülerinin inşası için bir tür içsel referans çerçevesi sunabileceklerini düşündürüyor. Uzun dalga boylu ve boşluk gen sistemleri çift kural genlerinin maksimum konumlarını, dalga boylarını, buna bağlı olarak da faz ilişkilerini kontrol altında tutuyor olabilir ve bu kontrol çift kural genlerinin etkili olduğu anteroposterior sınırların kontrol altında tutulması, çift kural sisteminin difüzyon sabitlerinin kontrol altında tutulması ya da çift kural genleri üzerindeki indükleyici ya da inhibitör etkilerle sistem-

deki reaksiyon hızlarının kontrol altında tutulması yoluyla gerçekleştiriliyor olabilir.

Turing Mekanizması Doğal Olarak Faz Farkı Olan Çok Doruklu Örüntüler Oluşturuyor

Çift kural genlerinin gözlemlenen uzaysal örüntülerinin temelinde faz farkı var. Dolayısıyla, dolaysız Turing modelinin, tepeleri ve çukurları arasında faz farkı olan birkaç değişken örüntü yaratmasının kaçınılmaz olduğuna dikkat etmekte yarar var. Bu nitelik de bazı bağlantılı genler arasındaki uzaysal faz ilişkilerini kontrol etmeye olanak veriyor.

Mesele şu. Bu türden herhangi bir alan modelinde doğrusallaştırılmış denklemlerin öngörülerine göre, uzaysal bölgede tek bir mod kuvvetlendirildiğinde altta yatan çeşitli kimyasal değişkenleri temsil eden bütün dalga formlarının ya aynı fazda olması ya da aralarında tam olarak 180 derece faz farkı olması gerekiyor; başka bir faz farkı mümkün değil. Bunun nedeni ortada. Doğrusallaştırılmış analizde altta yatan değişkenlerin uzaysal homojen kalıcı halleri temelinde hesaplanan sabit bir oran, dokunun her bir noktasında kuvvetleniyor. Bu sabit orana *öz vektör* adı veriliyor. Bunun sonucunda bölgede bütün değişkenlerin maksimum ve minimum değerleri hep aynı konumda olacaktır. Oysa, bölgede dalga boyları birbirinden farklı iki modun eşzamanlı kuvvetlenebildiğini varsayalım. Bu durumda genellikle her bir mod değişkenlerin farklı bir sabit oranını kuvvetlendirecektir. Sonuç olarak da iki modun toplamına eşit olan tam örüntüde değişkenlerin maksimum ve minimum değerlerinin uzaysal konumları genellikle farklı olacaktır. Faz farkı kendiliğinden ortaya çıkıyor. Ayrıca, Turing modellerinin örüntü oluşturabilmesinin nedeni, reaksiyon–difüzyon sistemiyle yalnızca L_1 ile L_2 aralığındaki kısıtlı bir alandaki dalga boylarının kuvvetlenebilmesi. Bölge yeterince küçülünce, bu aralıktaki dalga boylarından yalnızca biri bölgeye sığıp sınır koşullarını yerine getirebiliyor. Oysa bölge yeterince büyük olduğunda, daha kısa olan L_1 dalga boylarından N kadarı bölgeye sığarken, daha uzun olan L_2 dalga boylarından bölgeye sığanların sayısı $N - 1$ olacaktır. Dolayısıyla, bölgenin büyüklüğü arttıkça önce tek tek modlar ortaya çıkabilecek, ama sonunda birden çok mod üst üste binecektir. Faz farkı örüntülerinin ortaya çıkışını böyle açıklayabiliriz (Kauffman 1984a, 1984c).

Vurgulanması gereken başlıca nokta Turing modelinin ardışık olarak çok doruklu karmaşık örüntüler üretebilmesi ve sonunda bunların faz farkı örüntülerine kadar uzanabilmesi. Arcuri ve Murray'in (1986) çalışmalarından, genel olarak bütünüyle doğrusal olmayan alan denklemi sisteminin uzaysal olarak homojen olmayan bir kalıcı hale geçebileceğini biliyoruz. Bu kalıcı halde çoğu zaman birçok modun doğrusal olmayan karışımı gerçekleşebiliyor; bunun sonucunda da uzaysal açıdan homojen olmayan bu türden herhangi bir durağan dinamik çekicide, değişkenler arasında kararlı faz ilişkileri gelişebiliyor. Kı-

sacası, reaksiyon–difüzyon modelinin ya da diğer alan modellerinin doğrusal olmayan versiyonlarında, bir doku bölgesinde kararlı olarak birlikte var olabilen farklı dalga boylarında örüntüler ortaya çıkması mümkün. Bu örüntülerin çoğunun monoton olmaması, hücrelerin konum kimliklerini atamada böylesine karmaşık uzaysal örüntüleri nasıl kullanabildikleri sorusunu doğuruyor. Birazdan gözlemlenen bu faz farkı örüntülerini, dört renk tekeri modelinde dalga boyları birbirinden farklı transkripsiyon sistemlerinin her birinde faz açıları terimleriyle konum tanımlamada kullanacağız.

DÖRT RENK TEKERİYLE KONUM BELİRLEME MODELİ

Maternal, Boşluk, Çift kural ve Segment Polaritesi Gen Ürünlerinin Uzaysal Dağılımı Embriyonun Bunları Konum Belirlemede Nasıl Kullanacağını Kendi Başına Tayin Etmiyor

Embriyonun anteroposterior örüntü öğelerini saptamada bu tartıştığımız gen ürünlerinin ve belki de başka bazı gen ürünlerinin uzaysal dağılımını nasıl kullandığını anlamak istiyoruz. Belki de önce konum belirlemede her türlü uzaysal "morfogen" dağılımının çeşitli şekillerde kullanılabileceğini vurgulamamız gerekiyor. Bu farklı kullanım olanakları da mutasyonlar ya da diğer tedirgenmeler sonucunda oldukça farklı fenotiplere yol açacaktır. Şekil 14.11'de gösterilen basit örnekte bu açıkça görülüyor. Kanat imago diski gibi kabaca yuvarlak bir dokuda üç monoton gradyan şeklinde dizilmiş hipotetik X, Y ve Z morfogenlerini ele alalım. Kanat diskinin dorsal ve ventral uçlarında X gradyanının bir tarafta yüksek, diğer tarafta ise düşük olduğunu, bunlara dik olan Y gradyanının ise ön kenarda yüksek, arka kenarda düşük olduğunu varsayalım. Z'nin de kanat diskinin ortasında yüksek, kenarlarında düşük olduğunu ve böylece koni tarzında bir gradyan oluşturduğunu varsayalım. Kanat diski bir Kartezyen koordinat sistemiyle bu üç morfogenin konsantrasyonları temelinde dokudaki her bir hücrenin özgül konumunu belirleyebilir. Ama bunun yerine, *orta değerlerin üstündeki ve altındaki belli bir aralıktaki X ve Y konsantrasyon oranları* kullanılarak bir fazlar dairesi etrafındaki azimut *fazı* ya da *açısı* ölçümü yapılıp, Z'nin konsantrasyonu da maksimum Z konumuna göre *radyal* bir konum değeri ölçümünde kullanılabilir. Bu yaklaşım bir kutupsal koordinat sisteminin French, Bryant ve Bryant (1976) tarafından epimorfik örüntü düzenlemesi için önerilen en basit yorumuna uyuyor. Son olarak da, Russell (1978) tarafından epimorfik örüntü düzenlemesi için önerilen yaklaşım temelinde X ve Y oranının uzunlamasına açı ölçümünde, Z ve Y oranının da enine açı ölçümünde kullanılması düşünülebilir.

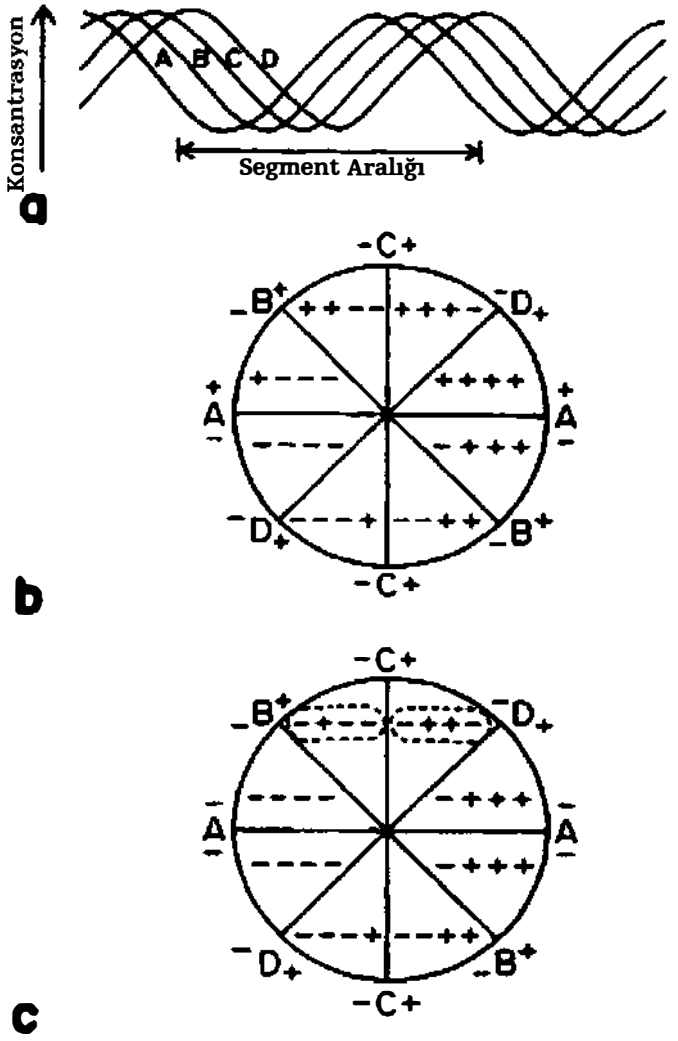
Üç noktayı vurgulamak da yarar var: (1) morfogenlerin uzaysal dağılımı henüz bize bunların konum belirlemede nasıl kullanılabileceğini söylemiyor; (2) bu kullanım tarzına göre mutant etkisi ve diğer etkiler farklılaşacaktır. Bu du-

rumda organizmanın örüntü belirlemede morfogenleri nasıl kullandığına ışık tutmak için mutant etkilerinin analizine başvurabiliriz.

Uzunlamasına Konumun Gen Aktivitesinin Basit Açık–Kapalı Hal Kombinasyonlarıyla Belirlenme Olasılığı Düşük

Çift kural ve segment polaritesi genleri birbirleriyle örtüşen bölgelerde iki segmentli ya da tek segmentli periyotlarla ifade ediliyor. İki segmentli ya da tek segmentli periyotlarda, her bir hücrenin özgül konum değerini belirlemede gen ifadesi örüntülerinin belli kombinasyonlarının temel alındığını varsayma fikri son derece çekici. Ama böyle bir çaba en basit halinde bile önemli sorunlar doğuruyor. Bu en basit tarz çift ya da tek segment aralıklı yapıdaki her bir konumun, her hücrede her bir genin kesin olarak "açık" ya da "kapalı" olduğu bir gen ifadesi örüntü kombinasyonuyla ayırt edildiğini varsayıyor. Daha somutlarsak, her hücrede her bir gen ürünü konsantrasyonunun belli bir eşiğin üstünde ya da altında olması temel alınıyor. Sorun bu fikri ikiden fazla gen ürünü bulunan tek bir periyodik bölgeye uygulamaya kalkıştığımızda karşımıza çıkıyor. Somutlarsak, bizim odak noktamız segment polaritesi mutantları, yani tek segment aralıklı bölgeler.

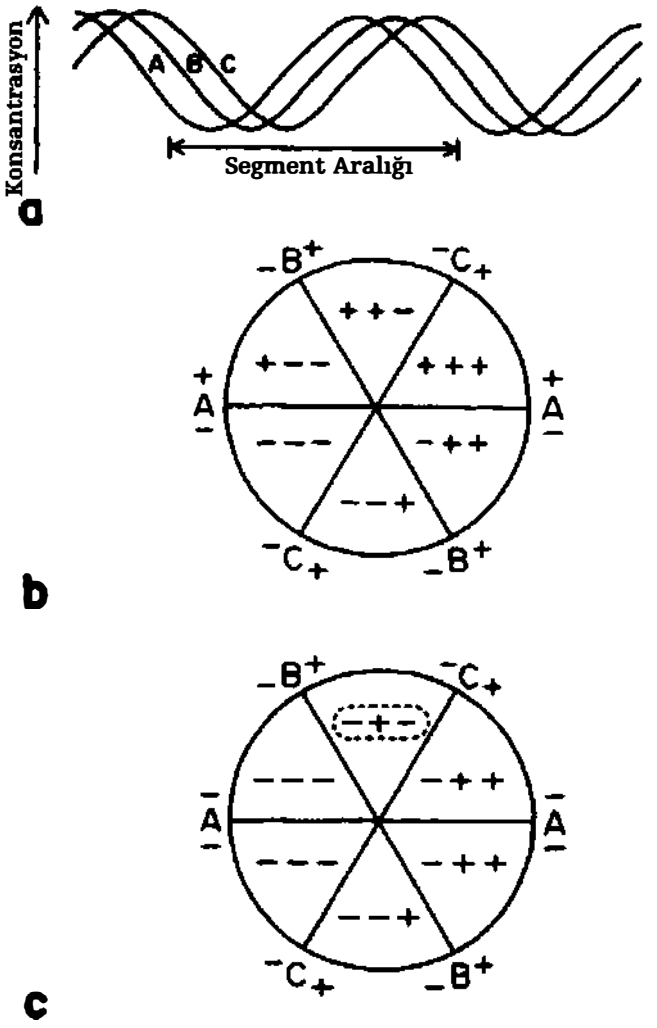
Şekil 14.28*a*'da tek bir bölgede periyodik bir örüntüde dört gen bulunan ve bu dört gen arasında 45'şer derece faz farkı olan somut bir örnek gösteriliyor. İşimizi kolaylaştırmak için Şekil 14.28*b*'de faz farkı sinüs örüntüleri bir daire üzerinde yerleştirildi; bu dairenin çevresi bir dokuda anteroposterior eksen boyunca, başlangıcından sonuna kadar tek bir segment aralığını temsil ediyor. Bu dairenin çevresinde her bir genin aktivitesi sinüzoidal bir şekilde artıp azalarak daire üzerinde tanımlanmış iki konumda eşik değerin üzerine çıkıp altına iniyor. Bu durumda her bir genin açık ve kapalı değerleri dairenin çapıyla birbirinden ayrılıyor. Bu bölünme açık–kapalı gen ifadesi kombinasyonlarının dört çapla bölündüğü bir örüntü ortaya çıkarıyor; bunların her biri tek bir genin aç ve kapa konsantrasyonlarını birbirinden ayıran eşiği oluşturuyor. Segment polaritesi geni mutantları her durumda bazı örüntü öğelerinin silinmesine ve geriye kalan örüntü öğelerinin duplikasyonuna yol açıyor. Dolayısıyla, örneğin A geninin silinmesinin sonuçlarını ele alalım. A silinince bütün hücrelerde A geni ürününün konsantrasyonu eşik değerin altına inecektir. Ancak bu mutasyon ayna simetrik bir örüntü oluşturmak yerine, normal örüntünün herhangi bir yerinde bulunmayan bir dizi "illegal" kombinasyona yol açacaktır (Şekil 14.28*c*). Dolayısıyla, bu illegal kod sözcüklerinin bir örüntü duplikasyonunun parçası olan örüntü öğeleri ifade etmesini beklemek doğal olarak mümkün değil.



Şekil 14.28 (a). A, B, C, D olarak nitelendirilen dört hipotetik gen ürünü anteroposterior eksen boyunca tek segmentli periyodiklikle sinüzoidal tarzda artıp azalıyor.Her bir ürünün diğerleriyle arasında 45 derecelik faz farkı olduğu varsayılıyor. (b) Tek segment aralığını temsil eden bir dairede periyodik bir uzaysal varyasyon örüntüsü. Şekil (a)'daki her bir gen ürünü daireyi bir çapla iki bölgeye ayırıyor. Gen bölgelerden birinde eşik değerin üzerinde, yani (+); diğerinde ise kapalı (–). Bu açık–kapalı hal özelliği her bir sektörde bir ikili kombinatoryal sözcük yaratıyor. (c) A geninin silinmesi durumunda, tek segment aralığının bütününde bu gen ürünü eşik değerinin altında kalıyor. Bu silinme A = açık (+) kod sözcüklerini A = kapalı (–) kod sözcüklerine dönüştürüyor. Ancak bu dönüşüm segmental örüntünün ayna simetrik mutasyonlarını yaratmak yerine, şekilde etrafı çevrilen iki "illegal" kod sözcüğünü yaratıyor.

Aynı gözlem diğer genlerden herhangi birinin silinmesi açısından da geçerli. Şekil 14.29'da aynı sonuçların üç faz farkı olan sinüzoidal gen ürünlerinde de ortaya çıkacağını gösteriyoruz.

Katı bir açık–kapalı komut ikilisiyle konum kodlamada karşılaşılan ikinci güçlük, eğer ikili kombinasyonların her biri bir segmentteki tek tek hücrelerin kaderlerini temsil ediyor ve bunu her zaman aynı şekilde gerçekleştiriyorsa, o



Şekil 14.29 Dört yerine A, B, C şeklinde üç gen ürününün kullanılması dışında, aynen Şekil 14.28'deki gibi. Dört yerine üç gen ürününün kullanılması durumunda yalnızca bir illegal kod sözcüğü yaratılıyor.

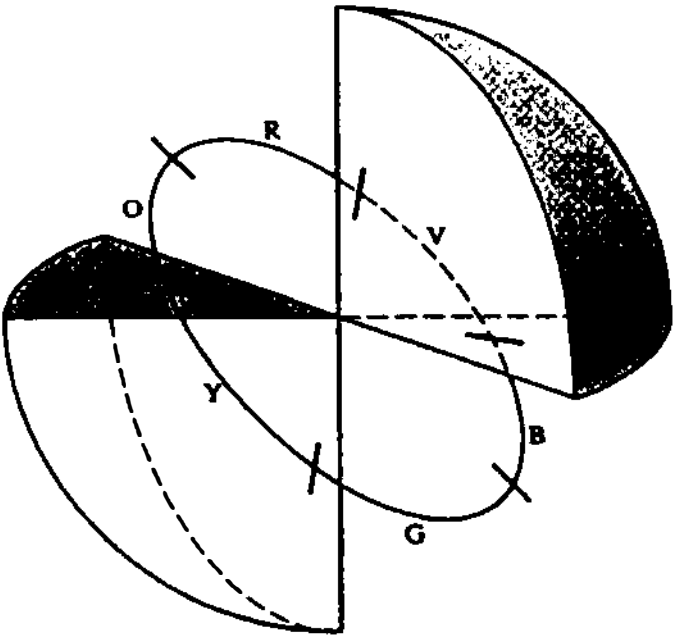
zaman gen silinmesi sonucunda bir mutant sinekte ortaya çıkacak ayna simetrik özelliğin çok net bir konumu olması gerekecektir; oysa sonuçlar genellikle değişken oluyor. Aşağıda bu probleme geri döneceğiz.

Konumu "Faz" Olarak Ölçmek: Renk Tekerleri

Üç genli açık–kapalı hal modelini daha dikkatli incelediğimizde, bu modelin yetersizlikleri bizi daha iyi bir teori aramaya yönelttiğine göre, şimdi de konumu "faz" ile ölçme fikrine yönelebiliriz. Şekil 14.29'daki doğrusal ve dairesel temsilleri daha da geliştirmek için, birbirine dik üç morfogen ekseni düşünelim; bunların her biri bir genin düşük değerden yükseğe konsantrasyon aralığını göstersin (Şekil 14.30). Her bir gen ürününün konsantrasyon aralığının orta noktasını *eşik düzey* olarak nitelendirme fikrinden, şimdi de her biri bu doku özgüllüğü uzayındaki bir gen ürünü düzeyini temsil eden üç dikey ortogonal hat fikrine geçiyoruz (Winfree 1984). Bu üç hat her bir morfogenin eşik değerine denk düşen konsantrasyonlarda kesişiyorlar. Bu üç değişkenin sineğin incelenen segment bölgesindeki fiziksel doku boyunca konsantrasyon değerleri (Şekil 14.29*a*) doku özgüllüğü uzayındaki kapalı bir konsantrasyon döngüsüyle eşleniyor (Şekil 14.30). Bu da kapalı döngüdeki her bir noktanın, segmental doku bölgesindeki A, B ve C morfogen konsantrasyonlarını tek bir noktada temsil etmesi anlamına geliyor. Doku özgüllüğü uzayındaki döngü etrafında dönmek, A, B ve C'nin eşzamanlı konsantrasyonlarını bir periyodun başlangıcından sonuna kadar segmental bölgeyle eşlemeye denk düşüyor. Bunun ardından tekrarlanan her bir segmentte aynı faz farkı morfogen konsantrasyonları örüntüsü oluşuyor.

Segment boyunca her bir konumun, "açık" eşiğin üstünde, "kapalı" da eşiğin altında anlamına geldiği gen ifadesi örüntülerinin özgül bir açık–kapalı komut kombinasyonuyla kodlandığı hipotezi, artık Şekil 14.30'da gördüğümüz üç ortogonal eksenin üç morfogenin eşik düzeylerinde kesişerek, doku özgüllüğü uzayını $2^3 = 8$ bölgeye ayırması şeklini alıyor. Doku özgüllüğü uzayının her bir bölgenin sınırları içinde kalan bütün noktalarında eşiğin üstünde ve altında aynı gen ürünü kombinasyonları var ve bunlar bir konum bölgesini ayırt eden kombinatoryal kod sözcüğünü temsil ediyorlar.

Doku özgüllüğü uzayında konum belirleme (Şekil 14.30) ile Şekil 14.29*a*'da gösterilen daha basit döngü arasındaki ilk fark, birincisinde "aynı kod sözcüğü" ifadesinin tanımını bilerek genişletmemiz ve doku özgüllüğü uzayındaki her bir bölgenin bütün kısımlarını bu tanıma dahil etmemiz. Bu da aralarında faz farkı olan A, B ve C dalga örüntülerinin *genliklerinin* biraz azalması ya da artmasıyla, bir başka ifadeyle Şekil 14.30'daki döngünün biraz daralması ya da genişlemesi durumunda, aynı konum bilgisinin geçerli olmaya devam edeceğini varsaymak anlamına geliyor. Her bölgenin "aynı" konum koduna sahip olduğunu görsel açıdan daha çekici bir tarzda ifade etmek için, kırmızıdan sonra



Şekil **14.30** *Şekil 14.29'daki üç genin, her bir genin konsantrasyonunun diğerlerine dik bağımsız birer ortogonal eksenle temsil edilecek ve bu üç eksen her bir gen ürününün eşik değerine denk düşecek şekilde kesişecek şekilde, üç boyutlu bir doku özgüllüğü uzayına (TSS, tissue specificity space) yansıtılması. Kesişme kimyasal TSS'nin sıfır noktasını oluşturuyor. Üç değişkenin eşiğin üstündeki ve altındaki değerlerinin her bir kombinasyonu bu TSS'nin $2^3 = 8$ bölgesinden birine denk düşüyor. Bu sekiz bölgenin altısı Şekil 14.29b'deki legal kod sözcüklerine denk düşüyor; onları renk tekerinin döngüsel bir şekilde düzenlenmiş renkleri olarak da ele alabiliriz. Geriye kalan (taralı) bölgeler de herhangi bir anlamlı konum bilgisi içermeyen iki illegal kod sözcüğüne denk düşüyor. B, blue, mavi; G, green, yeşil; Y, yellow, sarı; O, orange, turuncu; R, red, kırmızı; V, violet, mor.*

mor gelmek üzere bütün renk yelpazesinin temsil edildiği halka tarzında bir renk tekerinden her bir bölgeye farklı bir renk atayabiliyoruz. Dikkat ederseniz açık–kapalı hal hipotezi doku özgüllüğü uzayında mümkün olan sekiz bölgeden altısından geçen bir döngü doğuruyordu. Bu durumda, örneğin kırmızı, turuncu, sarı, yeşil, mavi ve mor renklere boyanmış bu altı bölgenin her birinin konum kodu sözcükleri iyi tanımlanmış değerler alacaktır. Ancak geriye kalan iki bölge doku özgüllüğü uzayındaki döngü dışında kalacak ve herhangi bir renk almayacaktır. Bu renksizlik, bir kez daha bu bölümlerin dokuda bir konum

değerine sahip olmayan illegal açık–kapalı hal kombinasyonları olduklarına ilişkin kavramı somutlaştırıyor.

Bir genin silindiğini varsayalım. Eğer A geni silinir ve B ve C genleri önceki dalga formunu sürdürürlerse, o zaman doku özgüllüğü uzayında A'nın eşik değerin altında olduğu dört bölgede morfogen değerleri döngüsü varlığını sürdürecektir. Dolayısıyla, döngünün illegal kod sözcüğünü temsil eden renksiz bölgelerden hiç değilse birinden geçmesi kaçınılmaz. İşte burada, yukarıda üç ya da daha fazla gen ürününün söz konusu olması durumunda kombinatoryal açık–kapalı konum kodunun yol açacağını dile getirdiğimiz güçlük bir kez daha karşımıza çıkıyor: İllegal kod sözcükleri oluştuğu için, ayna simetrik örüntülerin ortaya çıkması mümkün değil.

Sürekli Renk Tekerleri ve N – 2 Boyutlu Tekillik

Artık tanıdığımız kombinatoryal açık–kapalı hal modelinin temelde doğru yolda olduğunu ama genelleştirilerek daha gerçekçi bir teoriye dönüştürülmesi gerektiğine inanıyorum. Birincisi, konumu birkaç gen ürünü *kombinasyonunun* eşiğin üstündeki ve altındaki değerleriyle temsil etme fikri, konumu bu gen ürünlerinin her birinin bu eşiğe göre hesaplanan *oranlarıyla* temsil etmek anlamına geliyor. Bu bağlamda, her bir gen için tek bir eşik değeri temel almak, dokunun yalnızca gen ürünü konsantrasyonları arasındaki, "eşiğin üzerinde" ve "eşiğin altında" türünden büyük farklılıkları tanıyabileceğini ve yalnızca bunlara yanıt verebileceğini varsaymak demek. Bu durumda ilgili eşiklerin üzerindeki ve altındaki bütün gen değerlerinin kombinasyonuyla doku özgüllüğü uzayındaki döngünün etrafında bir nicellenmiş oran ya da faz açısı hesaplanıyor. Ve ölçülen bu nicellenmiş açı tek bir renge boyanmış bir bölgenin yayından başka bir şey değil.

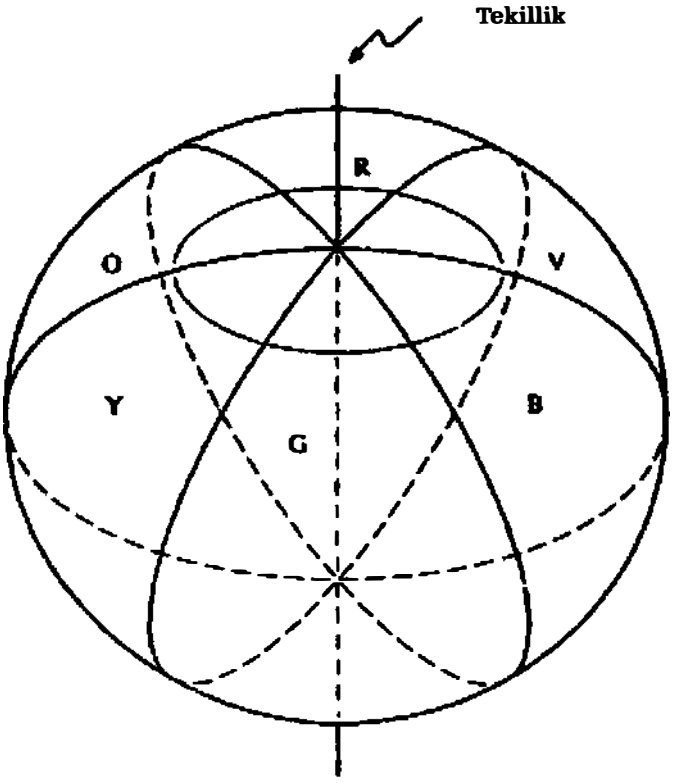
Kombinatoryal açık–kapalı hal teorisinin gereksiz ölçüde kısıtlayıcı iki özelliği var. Birincisi, hücrelerin yanıt vermesi için hafif konsantrasyon farklılıkları olması gerektiğini varsaymak makul bir yaklaşım; dolayısıyla ortada minimal bir fark olması gerekiyor. Doku özgüllüğü uzayındaki döngü etrafında farklı "faz" ya da açı konumlarını ayırt etmek için de, ayırt edilebilecek minimum bir açı olması gerekiyor. Oysa, hücreler her bir gen ürününe ait birbirinden yeterince farklı birkaç konsantrasyon arasında ayrım yapabildiklerine göre, minimum faz açıları bir bölgeden daha küçük de olabilir.

Teorinin ikinci sınırlılığı daha temel bir noktada karşımıza çıkıyor. Dikkat ederseniz Şekil 14.30'daki altı renge boyanmış bölgelerin hepsi *tek bir noktada birleşiyorlar*, bu da doku özgüllüğü uzayında üç eşik ekseninin kesiştiği nokta. Bu son derece sıra dışı bir diziliş ve yalnızca doku özgüllüğü uzayına oldukça beklenmedik renklerin atanması durumunda ortaya çıkıyor. Bu da bizi tekillik kavramına götürüyor (Winfree 1980, 1987). Somutlarsak, renk tekeri sabit sayıda renkten oluşsun ve bu renklerin her biri doku özgüllüğü uzayındaki dön-

güde belli bir faz açısı dilimini temsil etsin. Bu durumda döngü üzerindeki her bir küçük dilim gereken renge boyanacaktır. Faz açısı tanımını doku özgüllüğü uzayında normal bir morfogen değerleri döngüsü olmayan noktalarını da kapsayacak şekilde genişletmek için, doku özgüllüğü uzayındaki her bir noktaya bir renk atamaya çalışmamız gerekiyor. Örneğin, bunu gerçekleştirmeye çalışmanın en doğal yolu nicellendirilmiş her bir rengi belli bir kalınlıkta bir renkli kart olarak düşünmek ve sırasıyla her bir karta TSS'de bir devir yaptırmak olabilir. Bu durumda renkli kartlar döngü etrafında sırayla (Şekil 14.31) dönecek ve TSS'de döngü etrafında dolanırsak bu kartların ya da faz dilimlerinin düzgün bir şekilde sıralandığını göreceğiz. Her biri nicelleştirilmiş bir faz açısını temsil eden ve renkli bir terimle "izokromlar" diye adlandırılan bu kartların TSS'de doldukları ya da yapraklara dönüştüklerinden söz ediliyor. Bu görüntünün en önemli özelliği her bir renk kartının TSS'deki döngü *içine* uzanması. Bu da bütün kartların ortada bir yerde bulaşacaklarını düşündürüyor. Böyle bir lokusun yakınlarında renklerin hepsi ya da hiç değilse çoğu, dolayısıyla da izokrom faz açılarının hepsi ya da hiç değilse çoğu birbirine sonsuz ölçüde yakın olacaktır. Nitekim temel bir topolojik teorem TSS'deki döngünün içinden geçen ve bütün fazların ya da çok sayıda fazın buluştuğu hiç değilse *tek boyutlu ya da çizgi şeklinde* bir lokus olması gerektiğini gösteriyor. Böyle bir çizgisel lokus bir *faz tekilliği* demek. Bütün izokrom fazlar böyle bir tekillikte sonlandıkları zaman, bunun yakın çevresi mümkün olan bütün faz değerlerini içerecektir; bu durumda da tekillik bir *fazsız lokus* oluyor. Renk tekerinde bütün renklerin karıştırılması durumunda beyaz ortaya çıkar; beyaz bütün renkleri içerir ama kendisinin özgül bir tonu yoktur. Genel teorem faz açısının söz konusu uzaydaki döngüsel bir halkanın çevresine yerleştiği N–boyutlu bir TSS'de $N - 1$ ya da $N - 2$ boyutlu bir tekillik ya da "kuşağın" var olması ve döngü içinden geçmesi gerektiğini belirtiyor (Winfree 1980, 1987). Gerçi genel teorem tekilliğin bütün fazların değil ama bazı fazların buluştuğu bir sıçrayan süreksizlik olmasına izin veriyor, ama biz dikkatimizi basit bir genel durum olan bütün fazların buluştuğu bir fazsız tekillik üzerinde toplayacağız.

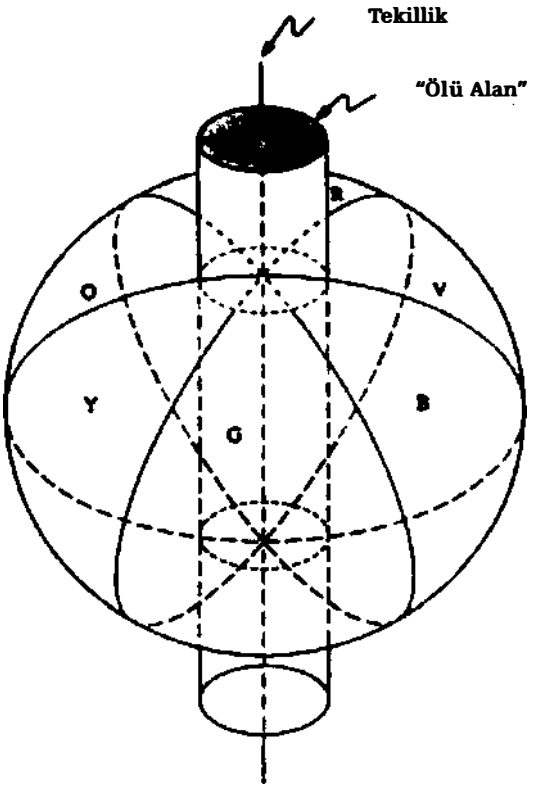
Şekil 14.31'de açık–kapalı hal modelinin doğal genelleştirmesi gösteriliyor. Faz açısı, üç eşiğin kesiştiği noktanın temel alındığı Şekil 14.30'daki gibi, burada da bir "sınır noktası" temel alınarak morfogen değişken konsantrasyonlarının oranıyla ölçülüyor. Ancak çeyrekler modelinden farklı olarak, burada her bir rengi TSS'deki döngünün içinden geçen fazsız tekilliğe doğru genişletiyoruz. Tahmin edileceği gibi, bu fazsız çizgisel lokus renklendirilmemiş iki bölümden de geçiyor. Ama artık her bir renk genişliyor ve renklendirilmiş bölümlerden ya da daha küçük dilimlerden *daha önce renklendirilmemiş bölümlerin içlerine kadar geniş bir bölgeyi kapsıyor*. Nitekim böylece her bir renk tek boyutlu fazsız çizgiye kadar uzanıyor.

Bir fikre daha ihtiyacımız var. Hücrelerin gelişigüzel benzerlikleri olan morfogen konsantrasyonlarını ayırt edemeyeceğini varsaymak, hücrelerin TSS'deki



Şekil **14.31** *Üç boyutlu TSS'de açık/kapalı dilim modelinin renk tekerine doğal genelleştirmesi. Her bir renk ya da izokrom, sıfır noktasından itibaren ölçülen üç morfogenetik değişkeni kapsayan bir oranı, dolayısıyla da bir konum değerini temsil ediyor. Bütün izokromlar üç boyutlu TSS'de iki boyutlu yüzeylerden oluşuyor. Her bir renk bir yüzeyden çok bir dilime denk düşüyor, dolayısıyla da bir oranlar aralığını temsil ediyor. İzokrom yüzeylerin hepsinin ya da bazılarının bitiştiği yerde bir tekillik ortaya çıkması beklenecektir; bu TSS'deki "fazsız" bir lokustur. Üç boyutlu TSS'de bu fazsız lokusun tek ya da iki boyutlu olması gerekir. Şekilde tekillik "kuzey" kutuptan "güney" kutba doğru kürenin ortasından geçen bir eksenle gösteriliyor. B, blue, mavi; G, green, yeşil; Y, yellow, sarı; O, orange, turuncu; R, red, kırmızı; V, violet, mor. (Winfree'den alınmıştır; 1980)*

birbirine çok yakın olan ama fazsız tekillik lokusunun zıt taraflarında yer alan konumları da ayırt edemeyeceği anlamına geliyor. Dolayısıyla, oldukça doğal bir varsayımı benimseyerek, TSS'de tekilliğe at sırtında gibi oturan ve resmen çok fazla faz açısı değeri olan bir hücrenin *hiçbir faz açısı bilgisi olmayacağını* ve *hiçbir örüntü öğesi üretemeyeceğini* ileri sürüyoruz. Bu hücre belki de ölüyor. Ölsün ya da ölmesin, tekilliği çevreleyen "tüp" şeklinde bir *ölü alandan* söz edeceğiz. A, B ve C gen ürünü konsantrasyonları bu ölü alanda kalan hücreler hiçbir örüntü öğesi üretemeyecektir (Şekil 14.32). Aslında böyle yaparak, açık–



Şekil **14.32** *Üç boyutlu TSS'de izokromların buluştuğu tek boyutlu tekilliği sarmalayan bir "ölü alan" tüpü bulunan bir renk tekeri. Konum değerleri ölü alanda olan hücrelerin fazsız oldukları, dolayısıyla da yorumlanabilir bir konum bilgisi taşımadıkları ve herhangi bir örüntü öğesi oluşturmadıkları varsayılıyor. B, blue, mavi; G, green, yeşil; Y, yellow, sarı; O, orange, turuncu; R, red, kırmızı; V, violet, mor.*

kapalı hal modelindeki illegal bölümleri, bu bölümlerden geçen ama onları bütünüyle kapsamayan ölü alanlarla sınırlandırmış oluyoruz.

Örüntü Öğelerinin Silinmesi ve Ayna Duplikasyon Genel Geçer Nitelikte Özellikler

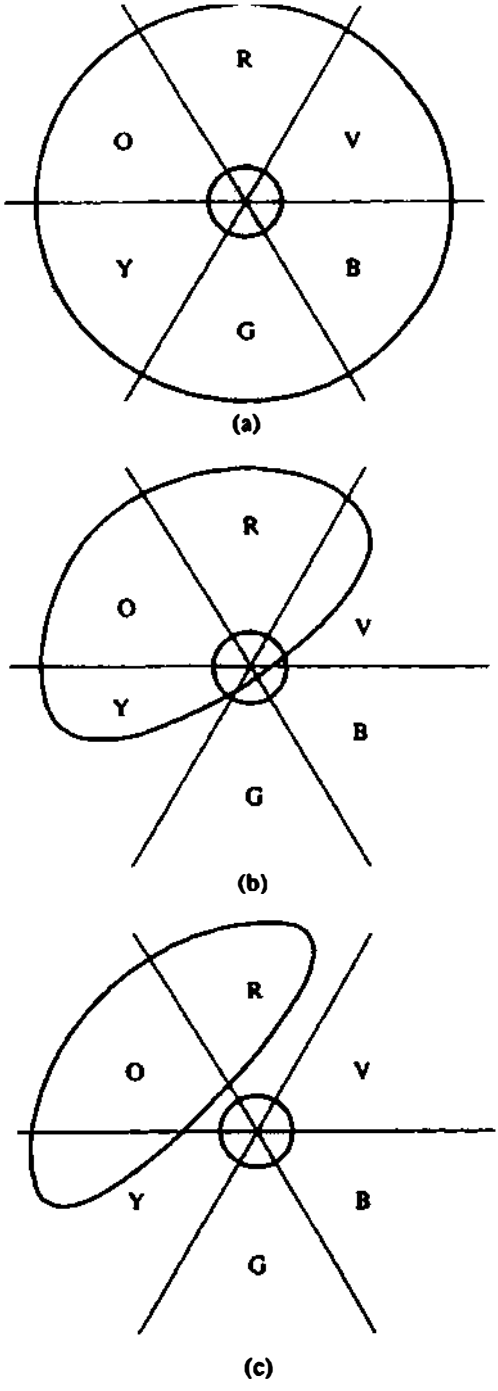
Bu renk tekeri modelinin dört önemli sonucu var. Birincisi bu model A, B ve C gen ürünlerinin uzaysal dalga örüntüleri, döngünün bir bölümü TSS içindeki ölü alandan geçecek şekilde değişikliğe uğradığında, örüntü öğelerinde doğal olarak gerçekleşecek silinmeleri kestirebiliyor. İkincisi, dokudaki A, B, D ve C dalga örüntüleri, döngünün bütünü ölü alana artık girmeyecek ya da onu çev-

relemeyecek şekilde değiştiğinde gerçekleşecek ayna simetrik duplikasyonları doğal olarak kestirebiliyor. Üçüncüsü, TSS'deki normal döngünün sürekli bir deformasyonla ölü alanı çevreleyen durumundan artık ölü alana girmeyecek ya da onu çevrelemeyecek duruma geçmesi durumunda, önce örüntü öğelerinin silinmesinin, ardından asimetrik örüntü duplikasyonunun, son olarak da ayna simetrik örüntü duplikasyonunun başlayacağını kestirebiliyor. Son olarak da, deformasyona uğramış döngünün tekillikle tam olarak hangi tarzda kesişeceğine ilişkin herhangi bir kısıtlama olmadığı için, renk tekeri modeli ayna simetrik örüntü konumunun değişken olacağını öngörüyor.

Şekil 14.33'te bir tekilliğin ve bir ölü bölgenin bulunduğu bir renk tekeri modeliyle yapılabilen bu genel geçer kestirimler gösteriliyor. Dikkat ederseniz, A, B ve C'nin dalga formları doku boyunca giderek çarpıklaştıkça, TSS'deki döngü önce ölü alana yaklaşıyor, daha sonra ölü alana giriyor ama ölü alanın ortasındaki tekilliğin çevresinden dolanmaya devam ediyor (Şekil 14.33*a*), ardından artık tekilliğin çevresini dolanmıyor (Şekil 14.33*b*), sonra da bütünüyle ölü alanın bir tarafına kayıyor ve artık onun da çevresini dolanmıyor (Şekil 14.33*c*). Döngü ölü alandan geçerken, buna denk düşen faz açıları olan hücreler herhangi bir örüntü öğesi oluşturmuyorlar; dolayısıyla bunlar siliniyor. Döngü artık ölü alana girmiyorsa ya da onun çevresini dolanmıyorsa, o zaman her bir faz açısının döngünün etrafından geçişi sırasında (yani, fiziksel dokuda periyodik tekrar bölgelerinin bir ucundan diğer ucuna geçerken), her bir faz açısıyla *iki kez ve tersten sırayla* karşılaşılıyor; böylece bir ayna simetrik kopya oluşuyor. Bu duplikasyonların hücre ölümü ve araya eklenen yenilenme gerektirmediğine de dikkat etmek gerek. Russell (1985) ve Kauffman (1984c) tarafından belirtildiği gibi, bu duplikasyonlar, TSS içindeki bir sıfır noktasını temel alan oranlarla faz ölçümlerinin topolojik sonucu. Son olarak da, eğer değerler döngüsü tekilliğin çevresini dolanmıyor ama ölü alana giriyorsa, o zaman asimetrik bir ayna kopya oluşuyor; normal yönelimle karşılaştırıldığında ayna simetrik duplikasyon bölgesinde daha az sayıda örüntü öğesi oluşuyor.

Öncelikle bu niteliklerin gözlemlenen örüntü öğelerinin silinmesi ve duplikasyon olgularına her bakımdan tam olarak uyduğunu belirtmemiz gerekiyor. Zayıf aleller silinmelere yol açıyor. Daha güçlü aleller ya da daha aşırı fenotipler silinmelere ve geriye kalan örüntü öğelerinin önce asimetrik, ardından da simetrik duplikasyonuna neden oluyor. *Drosophila* embriyosu bütün ölçeklerdeki fenomenlerin temelinde benzeri renk tekerleri ilkelerinin yattığı inancını kuvvetle destekleyen bir örnek oluşturuyor. Bu fikri birazdan ele alacağız.

Bu gibi renk tekeri modellerinin genel geçer niteliklerine ilişkin olarak vurgulamamız gereken ikinci bir nokta var; TSS'deki döngünün çarpılarak ölü alanla kesişmesinin ve onun içinden geçip dışına çıkışının nasıl gerçekleştiğine ilişkin küçük farklılıklar, örüntü öğelerinin silinme tarzında, daha sonra da diğer örüntü öğelerinin duplikasyonunun gerçekleşme tarzında küçük bazı farklılıklara neden oluyor. Bu nokta da, gözlemlere her bakımdan uyuyor.



Şekil 14.33 Dokudaki morfogen değerleri döngüsünün yer değiştirerek önce ölü alana girmesi, ardından da ölü alanı ve tekilliği terk etmesi sürecinin sonunda, genel geçer bir özellik olarak önce silinmeler olacağına, ardından da önce asimetrik sonra da ayna simetrik duplikasyon gerçekleşeceğine ilişkin kestirimler. (a) Çarpılan döngü önce ölü alana giriyor ama tekilliğin çevresini dolanmaya devam ediyor; bu da silinmelere neden oluyor ama duplikasyon gerçekleşmiyor. (b) Çarpılan döngü ölü alana giriyor ama artık tekilliğin çevresini dolanmıyor. Bu çarpılma bazı örüntü öğelerinin silinmesine, diğer bazı örüntü öğelerinde de asimetrik duplikasyona neden oluyor; duplikasyonların sayısı ilk baştaki örüntü elemanlarından daha az. (c) Artık döngü ölü alanın da, tekilliğin de çevresini dolanmıyor. Bu yapı bazı örüntü öğelerinin silinmesine, geriye kalanların da ayna simetrik duplikasyonuna neden oluyor. B, blue, mavi; G, green, yeşil; Y, yellow, sarı; O, orange, turuncu; R, red, kırmızı; V, violet, mor.

Bicaudal'de ayna simetrik örüntü birkaç karın segmentinin herhangi birinde herhangi bir noktada konumlanabiliyor. *Krüppel*'de ayna simetrik örüntünün konumu embriyodan embriyoya değişiyor. *Runt*'ta ve segment polaritesi mutantlarında bile silinmelerin ve ayna simetrik örüntülerin konumları değişkenlik gösteriyor. Bu değişkenliğin renk tekeri modeliyle doğal bir özellik olarak açıklanabildiğini görüyoruz.

Daha önce *even–skipped* ve *odd–skipped*'in bazı alellerinin çift mutantlarında gördüğümüz şaşırtıcı fenomenleri hatırlayalım. Her bir mutant tek başına tek ya da çift numaralı dentikül bantlarını siliyor, oysa çift mutant bütün dentikül bantlarının silinmesine değil, ayna simetrik dar dentikül bant kopyalarının oluşmasına neden oluyor. Aralıklı ikili segmentleri temel alan renk tekeri modeliyle bunun doğal olduğunu göstermek mümkün. Her bir tek mutant morfogen değerleri döngüsünü, ölü alana girmesine neden olacak şekilde deforme ediyor. Mutantlardan biri çift sayılı dentikülleri yok ederken, diğeri tek sayılı dentikülleri yok ediyor. Pekâlâ çift mutantın döngüde yol açtığı kaymanın artık onun ölü alana girmesini ya da onun çevresini dolanmasını olanaksız kıldığını, dolayısıyla duplikasyona neden olduğunu varsayabiliriz.

Gergen, Coulter ve Wieschaus (1986) *runt* geniyle yapılmış ilginç bir başka deneyi bildiriyorlar. Farklı dozlarda normal *runt*+ geni bulunan sinekler oluşturulmuş. Gen dozu zayıf olan hipomorfların bilinen zayıf *runt* fenotiplerini oluşturdukları, buna karşılık fazladan *runt*+ dozları olan sineklerde, normalde silinen segmentler durumdan etkilenmeksizin almaşık segmentlerin kısmen silindiği *antirunt* fenotiplerinin oluştuğu bildiriliyor. Bu da *antirunt*'ın *even–skipped*'e benzediğini gösteriyor. Bu fenotipin çifte segmentli renk tekerindeki karşılığı da, TSS'deki döngüde *runt* ve *antirunt* fenotiplerinin ölü alan açısından zıt yönlerde kaymalara yol açması, böylece tek numaralı ya da çift numaralı kümelerin durumdan etkilenmesi olacaktır.

Dört renk tekeri modeli

Bu bölümün "Sinüzoidal Transkripsiyon Ve Protein Örüntüleri" ara bölümünde sunulan kanıtlar maternal gen ürünlerinin ve *caudal* gen ürünlerinin uzun dalga boylu örüntüler oluşturduklarını ve hücresel blastoderm evresinde bunların monoton gradyanlar şeklinde ya da yumurtanın arka üçte birlik bölümünde tek bir tepe şeklinde belirdiğini gösteriyor. Aynı evrede, *Krüppel*'in yumurtanın ön ve arka kutuplarında ve ortasında üç tepe ve bunların arasında iki çukur bulunan iki tam döngülü bir örüntüsü var (Harding ve Levine 1988). *Hunchback*'in de yumurtanın ön ve arka yarılarında iki tepe ve iki kutupta ve bu tepelerin ortasında toplam üç çukur bulunan iki tam döngülü bir örüntüsü olduğu tahmin ediliyor (Akam 1987; Reinerts ve Levine 1988). Dolayısıyla *Krüppel*, *hunchback* ve diğer boşluk genleri hücresel blastoderm evresinde yumurta boyunca sıralanan daha kısa dalga boylu örüntüler oluşturuyorlar. Bu sırada çift kural

genleri çatallanma dizilerinde hayli yol almış oluyorlar ve faz farkları gösteren periyodik aralıklı çifter segmentli örüntüler şeklinde sıralanıyorlar. Bundan kısa bir süre sonra da segment polaritesi genlerinde aralıklı tek segmentli birimlerin tekrar ettiği örüntülerin faz farkıyla sıralandığını görüyoruz.

Örüntü öğelerindeki bu temel silinme ve duplikasyon fenomenlerinin yumurta boyunca bütün ölçeklerde ortaya çıktığını ve benzer özellikler gösterdiğini göz önünde tutarak, Goodwin ve ben embriyonun bütün anteroposterior ekseni boyunca konumun en az dört ayrı renk tekeri üzerindeki *eşzamanlı* faz açısı ya da "renk" ölçümleriyle belirlendiği fikrini öneriyoruz. En uzun dalga boylarını temsil eden birinci renk tekeri anteroposterior eksen boyunca konum konusunda kabaca bir genel bilgi sağlıyor. Bu kaba bir değerlendirme çünkü hücrelerin yalnızca belli bir minimal değerin ötesindeki konsantrasyon farklarını ölçebildikleri varsayılıyor; dolayısıyla her renk tekerindeki dilimlerin ayırt edilebilecek minimum değerleri kapsaması gerekiyor. Birinci renk tekerini *Bicaudal* gibi maternal genlerin (Nüsslein–Volhard 1977) ve *caudal* gibi zigotik–artı–maternal genlerin (MacDonald ve Struhl 1986) oluşturduğu varsayılıyor. İkinci teker *Krüppel, hunchback, knirps, giant* ve belki de *tailless* gibi boşluk genlerinin bilgilerini kapsıyor. Bu teker yumurta uzunluğunun bütünü boyunca yaklaşık iki döngüsüyle ilk tekerin sağladığı konum bilgisini yüksek bir kesinlik düzeyine çıkarıyor. Üçüncü teker çift kural genlerindeki faz farkı örüntülerini temel alıyor, dördüncü tekerse segment polaritesi genlerinin bilgilerini taşıyor. Hep birlikte bu bilgi anteroposterior eksendeki bütün hücrelere larva kütikülünde hangi örüntü elemanını oluşturacaklarını söylüyor. Bu modelin formel haliyle (1986) Gergen, Coulter ve Wieschaus (1986) tarafından önerilen, her bir hücrenin segment polaritesi, çift kural ve belki de boşluk geni ürünlerinin oranlarını ölçerek konum bilgisi elde ettiğini ileri sürülen kavramın daha kesin bir ifadesi olduğunu belirtmek istiyoruz.

Dolayısıyla, bu dört renk tekeri modeli her bir hücrenin konum kimliğini kombinatoryal bir şekilde belirliyor; bunu yalnızca renk tekerleri üzerindeki her bir faz açısının kendisinin birçok genin kombinasyon oranı olması anlamında gerçekleştirmekle kalmıyor, konumun en az dört renk tekerinde eşzamanlı ve kombinatoryal olarak belirlenmesini de sağlıyor.

Dört renk tekeri modeli yukarıda sunulan ikili kombinatoryal kodun doğal bir genellemesi ve bu kodun başlıca kuvvetli yönlerini koruyor. Her bir tekerin içinden geçen bir faz tekilliği, dolayısıyla da bir ölü alan olması gerekiyor. Bu durumda da doğal olarak dört renk tekerinden *herhangi biri* üzerindeki morfogen döngü ölü alanda yer alırsa, o zaman o hücrenin herhangi bir örüntü elemanı oluşturmayacağını söyleyebiliyoruz. Model hücrenin bir örüntü öğesi oluşturabilmek için dört tekerin her birinden renk alması gerekiyor. Dört rengin kombinasyonu o hücrenin epigenetik kodunu oluşturuyor. Model, yine doğal olarak, tekerlerden biri üzerindeki morfogen değerler döngüsünün deformasyona uğraması nedeniyle, bir hücrenin o tekerden "yanlış" renk alması ama

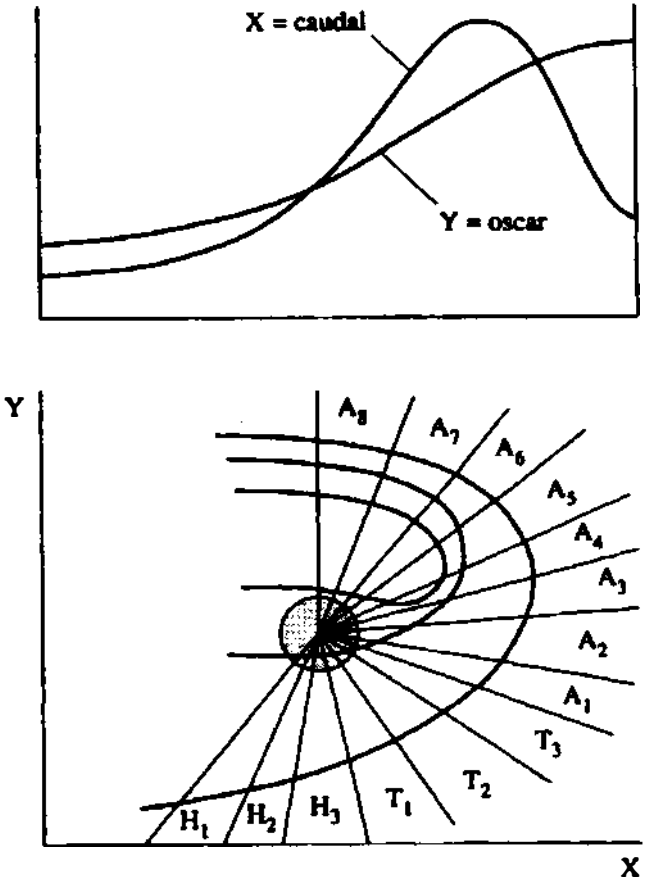
diğer tekerlerden doğru renkler alması durumunda homeotik tipe benzeyen bir dönüşüm gerçekleşeceğini ve bu değişiklikle oluşan örüntünün embriyonun farklı bir uzunlamasına bölgesi için yapılmış bir örüntü olacağını da öngörüyor. Genellikle homeotik olarak nitelendirilmemekle birlikte, bu tür dönüşümlerin hepsi örneklediğimiz duplikasyon geçirmiş fenotiplerde aynen gözlemleniyor. Kaldı ki, dört renk tekeri modelindeki tekerlerden her biri farklı dalga boylarında monoton olmayan gen transkripsiyonu örüntülerini yansıttığı için, bir teker üzerindeki bir bölümün tekilliğin öte tarafındaki farklı bir renge dönüşmesi kader haritasında bir uzun atlama sonucunu doğurabiliyor. En uzun dalga boylu tekerdeki dönüşümler genital bölgeyi kafa yapılarına dönüştürebiliyor, orta dalga boylu sistemdeki dönüşümler gözü kanada dönüştürebiliyor, vb. Böylece, her bir hücrede dört renk tekeri sayesinde oluşan kombinatoryal renk kodu ikili kod modelinin kombinatoryal özelliklerini koruyarak, onun Tablo 12.1 ve 12.2'deki transdeterminasyon ve homeotik verilere uymasını sağlıyor.

Bicaudal Fenotipleri

Daha önce belirtildiği gibi, *Bicaudal* embriyoları tipik olarak dorsal segmentlerden daha fazla sayıda ventral segmenti olan ayna simetrik formlardan, asimetrik forma ve kafası olmayan embriyolara kadar geniş bir grubu kapsıyor (Nusslein–Volhard 1977; Mohler ve Wieschaus 1986). Ayna simetrik örüntü bu segmentlerden birinde herhangi bir pozisyonda yer alabiliyor (Gergen, Coulter ve Wieschaus 1986). Ama *bicaudal* fenotipleri daha da çarpıcı örnekler sunabiliyorlar. Örneğin, bir embriyo fenotipinde sol taraf ayna simetrik çifte karınlıyken, sağ taraf kafasız *headless* fenotipi olabiliyor. Daha da kötüsü, dorsal sol ve sağ tarafların bütünü ve ventral sağ taraf ayna simetrik çifte karınlıyken, ventral sol tarafın *headless* fenotipi olduğunu görebiliyoruz. Bu embriyolarda posterior spiriküller ön uca yakın bir noktada dorsoventral tarzda embriyoyu dolanan bir hat üzerinde, göğüs örüntü öğeleriyle birlikte yer alıyorlar.

İlk renk tekerinin *bicaudal* ve *caudal* gibi genleri kapsadığını varsayıyoruz. Öte yandan *oskar*, *bicoid* ve diğer genlerin monoton gradyanlarla kutuptan kutba uzandığı (Nusslein–Volhard, Frohnhofer ve Lehmann 1987), *caudal* geninin ise geç sinsityal blastoderm evresinde yumurtanın arka üçte birlik bölümünde tepe yapan birinci ve ikinci uzunlamasına modlar olduğu varsayımı, tam bir döngüde kapanmayan bir renk tekerine yol açıyor (Şekil 14.34). İlk renk tekeri döngüsünü tamamlayan başka bazı uzun dalga boylu değişkenler de bulunabilir, ama şimdilik analizimizde tamamlanmamış bir tekeri temel alacağız. Birinci tekerdeki bu tamamlanmamış açısal değerler aralığında herhangi bir anlam bulunmuyor, dolayısıyla da herhangi bir örüntü öğesi oluşmuyor.

Şekil 14.34'te *bicaudal* fenotiplerinden headless, asimetrik ve ayna simetrik fenotipleri ilk renk tekerine denk düşen uzun dalga boylu TSS'deki tamamlanmayan döngüdeki sürekli deformasyonlar şeklinde modelleniyor. Bekleneceği



Şekil 14.34 Uzun dalga boylu renk tekerinde şekil bozulmaları gerçekleşen dört renk tekeri modelini temel alan bicaudal fenotiplerine ilişkin kestirimler. X, caudal geninin hücresel blastoderm evresindeki transkripsiyon örüntüsü; Y, oskar geninin ya da diğer genlerin uzun dalga boylu sistemlerde oluşan örüntüsü; H_{1-3}, baş (head) segmentleri; T_{1-3}, birinci, ikinci ve üçüncü göğüs (thorax) segmentleri; A_{1-8}, 1'inci–8'inci karın (abdomen) segmentleri. Ölü alanın içinden geçmeksizin çevresinde dolanan ucu açık eğri normal segment örüntüsü oluşmasını sağlıyor. Ölü alanın içinden geçen ama tekilliğin çevresinde dolanan eğri headless fenotipinin oluşmasını sağlıyor. Ölü alanın içinden geçmeyen ve tekilliğin çevresinde dolanmayan eğri ayna simetrik çifte karın oluşmasına yol açıyor. Ölü alanın içinden geçen ama tekilliğin çevresinde dolanmayan eğri ise asimetrik çifte karın oluşmasına yol açabilir (gösterilmemiştir).

gibi, bu döngünün sürekli deformasyonu önce örüntü öğelerinin kaybedilmesine, ardından asimetrik duplikasyona, daha sonra da ayna duplikasyona neden oluyor. Döngüdeki deformasyonda gelişen ufak farklılıklar da ayna simetrik örüntünün konumunda farklılaşmalara yol açıyor.

Renk tekeri modeli embriyonun ön kutbunun yanından bir kesitte göğüs ve arka karın dokularının yan yana olmasını kolayca açıklıyor. Faz tekilliğinin varlığı bir tür evrensel yansıtma butonu anlamına geliyor. Bu lokusu aşmak morfogen konsantrasyonunda büyük bir süreksizlik olmaksızın uzak bir faz açısına sıçramaya neden oluyor. Böylece ön kutup dorsalinde arka karın örüntüsüne ait öğelerle simetrik bir fenotip sergilerken, ventralde komşu morfogen konsantrasyonları göğüs örüntüsüne ait öğeleri oluşturabiliyor. Buna karşılık, embriyo boyunca anteroposterior konumun monoton bir gradyanla belirlendiği varsayılırsa, bu fenomen kolay kolay açıklanamıyor (Meinhardt 1986).

Bicaudal embriyolarında ventral segment sayısı dorsaldekinden daha fazla (yayınlanma öncesi gözden geçirme; Gergen, Coulter ve Wieschaus 1986). Ventral kavsi dorsal kavsinden daha uzun olan deforme bir elipsoit üzerindeki Laplace öz fonksiyonları, tıpkı çift kural şeritlerinde gördüğümüz gibi, ventral bölgeye yaklaşırken şeritlerin kutuplara doğru bükülmesine yol açıyor. Bu durumda da, sabit bir anteroposterior simetri pozisyonunda oluşan ayna kopyaların dorsal örüntü öğelerinde yol açtığı silinmeler ventral örüntü öğelerindekilerden daha fazla olacaktır.

Caudal genin maternal ve zigotik katkıları silen güçlü mutantlarının yalnızca karın segmentlerinde kayıplara yol açmakla kalmayıp, arka telsonun ağız kancalarına dönüşmesine de yol açması ilginç bir gözlem (MacDonald ve Struhl 1986). *Caudal*'in ilk renk tekerin bileşeni olduğunu ve arka karın bölgesinin ön taraftaki örüntü öğelerinin yakınlarında yer aldığını varsaydığımızda, modelle bu dönüşüme kolayca doğal bir açıklama getirebiliyoruz.

Bütün bunlar ikinci, üçüncü ve dördüncü renk tekeri açısından da geçerli. Hepsinde giderek örüntü öğelerinde kayıplar gerçekleşiyor ve güçlü aleller ya da belki de çift mutantlar ayna simetrik duplikasyonlara yol açıyor. Boşluk geni renk tekerinde bazı genetik bileşenlerin anteroposterior eksen boyunca iki ya da daha fazla transkript tepesi oluşturduğu ve bunun tekerin kutuptan kutba kabaca iki döngü yapmasını mümkün kıldığı tahmin edildiği için, doğal olarak bu gen grubundaki herhangi bir genin mutantlarının eksen boyunca birden çok alanı etkilemesini bekliyoruz. Bunun *hunchback*, *giant* ve *tailless* açısından geçerli olduğu gösterildi (derleme için bk. Akam 1987). Ayrıca *Krüppel* geninin silinmesi durumunda göğsün ve karnın uç bölümünün silinmesi yanında, malphigi tüpleri ve arka bağırsak da bu durumdan etkilendiği için, bu durumun onun için de geçerli olabileceği tahmin ediliyor. İkinci bir renk tekerinin de yumurta boyunca iki kere dönmesi durumunda ayna simetrik iki bölge oluşması beklenebilir, ama bu henüz gözlemlenmedi. Daha önce belirttiğimiz gibi, fazları farklı olan iki çift kural geninin çifte mutantları ayna duplikasyona

yol açabilirken, bunlar tek başlarına bu fenomeni gerçekleştiremiyorlar. Belki de boşluk geni renk tekerinin ikili ya da üçlü mutantlarının birden çok bölgede ayna simetrik duplikasyonlar sergilediklerini göreceğiz.

Çift kural genlerinde farklı çerçevelerdeki silinmeler ve daha güçlü alellerde ve çift mutantlarda ayna simetrik duplikasyonlar dört renk tekeri modeliyle kolayca açıklanabiliyor. Russell (1985) ve Kauffman (1984d) tarafından önerilen ve segment polaritesi genlerini temsil eden dördüncü renk tekeri ise segment polaritesi genine ait, segment aralığının bir bölümünün silindiği, kalanının da duplikasyon geçirdiği fenotipler sunuyor.

Son olarak da, hücresel blastoderm evresinde eşzamanlı olarak dört dalga boylu sistemin dördü de gözlemleniyor ve bunların uzunlamasına konum kimliklerini belirledikleri düşünülüyor. Bölünmelerin erken evresindeki yumurtanın sıkışması sonucunda gradyan örüntülerinde ortaya çıkan ve daha sonra düzelen şekil bozukluklarını da (Schubiger 1976; Schubiger ve Wood 1977) difüzyon sürekliliğinin geri gelmesinden sonra bütün normal bileşen örüntülerinin eşzamanlı geri gelişi olarak yorumlayabiliriz.

Hücre Otonomisi ve Sonuçları

Bazı segment polaritesi genlerinin, bazı çift kural genlerinin ve bazı boşluk genlerinin büyük ölçüde hücre otonomisi özelliğine sahip olduğu artık iyi biliniyor (Gergen ve Wieschaus 1986). Örneğin *runt* geninde heterozigot bir embriyoda homozigot bir *runt* klonu oluşması homozigot klonda ve belki de klon sınırındaki az sayıda heterozigot komşu hücrede *runt* deformasyonlarına yol açıyor (Gergen ve Wieschaus 1985). Hücre otonomisi bu tür mutasyonların morfogenlerin dalga formunda genel bir şekil bozukluğuna yol açmaksızın tek tek hücrelerde ya da hücre gruplarında gerçekleşebileceğini düşündürüyor. Bu durumda da *runt/runt* klonlarda *runt*'ın genel transkript örüntüsünün durumdan etkilenmediği, buna karşılık mutant hücrelerde *runt* ürünü bulunmadığı varsayılıyor.

Dört renk tekeri modelinde hücre otonomisi karşımıza şu sorunu çıkarıyor: Eğer *runt*'ın ve diğer çift kural genlerinin ya da *Krüppel*, *giant* ve diğer boşluk genlerinin konsantrasyonları, boşluk geni renk tekerinde ölçülen morfogenleri oluşturan TSS'deki dalga döngüsü örüntüleriyse, o zaman bu gen ürünlerinden birinin hücre–otonom tarzda kaybedilmesi model üzerinde doğrudan yorumlanabilecektir. Bu eksik hücrede morfogenlerin TSS'deki döngüsü deforme olacak, bunun sonucunda da ya bir örüntü öğesi silinecek ya da bir örüntü öğesi duplikasyon geçirecektir. Oysa, böyle bir homozigot silinme gerçekleşmiş klonların –örneğin, *Krüppel/Krüppel*'in– yaban tipte embriyo dokusunda *Krüppel*'in genel örüntüsünü değiştirmediğini gösteren kanıtlar, yaban tipte örüntü oluşumu için *Krüppel* ürününün kendisinin gerekmediğini ortaya koyan bir kanıt sunuyor. Bu durumda ya bu işlev başka bazı fazladan gen ürünleri tarafından

yerine getiriliyor ya da bu uzaysal örüntü dağılımları hücreler arasında iletişim kurabilen genetik olmayan bazı metabolik değişkenler (örneğin iyonlar) tarafından Turing benzeri bir mekanizmayla yaratılıyor, *Krüppel* ve diğer genler de altta yatan bu örüntü yaratma sistemiyle kontrol altında tutuluyor olabilir.

Deneyler

Dört renk tekeri modeli yeni deneyleri yapılabileceği yönleri de işaret ediyor. Özellikle de, her bir renk tekerindeki bir faz birden çok morfogen değeri kombinasyonuyla ifade ediliyor. Somutlarsak, her bir faz açısı ya da izokrom "nicelleştirilmiş" aynı rengi ya da açıyı ifade eden TSS hacmine denk düşüyor. Dolayısıyla, belki de titiz çalışmalarla "aynı" konum değerini oluşturduğu varsayılan morfogen konsantrasyonlarının belirlenmesi bu modelin akla getireceği deneylerden en önemlilerinden biri. Bu görev normal ve mutant embriyolarda aynı anda en az iki genin ürün dağılımını belirlemeyi ve bu değişikliklerin sonraki larva fenotipiyle bağıntısını araştırmayı gerektiriyor. Şimdilik protein transkriptlerinin dağılım örüntülerini değerlendirmek için embriyoyu gözden çıkarmak zorunlu olduğu için, bu deneylerde kesilen embriyolarla aynı genotipteki larvalar arasında güçlü bir bağıntı olması, dolayısıyla da fenotiplerin birbirine çok benzemesi gerektiği açık. Bu konuları, boşluk, çift kural ya da segment polaritesi gen klonları olan embriyolardaki dönüşümlerin indüklenebilir promotörler aracılığıyla kontrol altında tutulması yoluyla daha ayrıntılı incelemek de mümkün olabilir.

Dört renk tekeri modeliyle yapılan kestirimler duplikasyon ve silinmelerin gerçekleştiği izokromların, ölü alanların, dolayısıyla da morfogen değerlerinin varlığını öngörüyor. Dikkat ederseniz, eğer silinmeler hücre ölümüyle bağıntılıysa, morfogen konsantrasyonları ölü alana denk düşen hücreleri bulup doğrudan göstermek mümkün olmuyor. Ama bu gibi ölü alanların sınırlarını, örüntülerin ve örüntü duplikasyonlarının oluşmasına olanak veren izokrom değerler kümesi bütününün analizi yoluyla tanımlamak mümkün. Bu durumda eksik morfogen değerleri ölü alanlara denk düşecektir.

Bu model aynı zamanda herhangi bir renk tekerinin ölü alanına denk düşen morfogen değerlerinin var olması durumunda örüntü öğelerinde silinmeler olacağını da öngörüyor. Bunu test etmek mümkün olabilir.

Kısacası, *larvanın kütiküler örüntü öğelerini gerçek TSS'dekilerle eşleme işleminin*, normal ve mutant embriyoların dört renk tekerine ait kümedeki farklı gen probu gruplarında *in situ* hibridizasyonu ve hangi embriyo bölgelerinin silineceğinin ve hangilerinde duplikasyon gerçekleşeceğinin belirtilmesi yoluyla gerçekleştirilebileceğini vurgulamamız gerekiyor. Bu durumda, eğer 15 gen ürününün konsantrasyonlarını kapsayan 15 boyutlu bir uzaya eşleme yapılırsa ve eğer birbirinden bağımsız dört ölü alan varsa, TSS'de bu alanlar dört bağımsız tüp şeklinde belirecektir. Aynı şekilde, eğer izokromlar ölü alanda sonlanı-

yorsa, bunun da görünmesi beklenecektir.

Hücre otonomisini açıklamak için, yaban tipte dokuda genel transkript örüntüsü ve protein örüntüsü embriyonun her yerinde normalken, belli bir gen ürününün mutant klonlardaki düzeyinin düşük ya da sıfır olduğu varsayımı erdişilerde ya da mitotik rekombinant klonlarda doğrudan test edilebilir; bunun için özgül hücrelere ait, blastoderm evresinde görüntülenebilen hücre–otonom belirteçler gerekir. Bunun dört renk tekeri modelinin ötesinde önemli bir nokta olduğu açık. Eğer transkriptleri karmaşık uzaysal dalga formlarında ifade edilen genler örüntünün özgül bazı noktalarından silinebilirse ve eğer buralarda bu genlere ait ürünlerin bulunmaması dışında uzaysal örüntü normalse, o zaman bu, silinen genlerin ve ürünlerinin uzaysal örüntüyü oluşturan mekanizma için gerekli olmadığı anlamına gelir.

Farklı genetik sistemlerde oluşan örüntülerin Turing benzeri mekanizmalar tarafından üretildiği hipotezi çeşitli şekillerde test edilebilir. Özellikle, orta ya da geç sinsityal blastoderm dönemine ait çekirdeklerin ve sitoplazmanın florokarbonlu yağdaki bir serbest küresel damlacığa nakledilmesi durumunda, gen transkripsiyonu örüntülerinin bu değiştirilmiş geometride belirmeleri mümkün olabilir. Teori kürenin öz fonksiyonlarının transkript örüntüleri olarak ortaya çıkacağını öngörüyor. Buna göre, örneğin soğan kabuğu tarzında eş merkezli transkript örüntüleri oluşabiliyor. Benzer deneylerde böyle bir çekirdek ve sitoplazma damlası kendi içeriği çıkarılmış bir yumurtanın korunaklı ortamına da yerleştirilebilir.

Drosophilia Özeti

Şimdiye kadar *Drosophila*'ya ve bu sinekle ilgili şaşırtıcı, heyecan verici ve güzel fenomenlere kısmen tanıklık ettik. *Drosophila* verilerinde bana önemli görülen başlıca birkaç yolda ilerledik:

1. İmago diskleri gibi ektodermal dokularda hücreye özgü kalıtsal belirlenmişlik halinin bileşenler tarafından "hatırlandığı" ve bunun gelişim sürecinde bir kararı temsil ettiği önerisi çok mantıklı gibi görünüyor. En basit halinde bunların her biri iki seçenek arasında verilen kararlar, ama gerçek yaşam daha karmaşık olabilir. Altta yatan karar verici birimlerin, *lambda*'da C1 ve cro'nun birbirlerini baskılayarak im+ ve im–kalıcı hal seçeneklerinin sürmesini sağladıkları genetik devreye (Neubauer ve Calef 1970; Ptashne 1986) benzediklerini varsaydım. Ancak bir kere daha vurgulamakta yarar var, gerçek devre büyük bir olasılıkla daha karmaşık; aslında gerçek devreyi, on ikinci bölümde açıklandığı gibi, birçok genin aktivitesini dondurarak onları aktif ya da inaktif hallerde sabitleyen zorlayıcı yapının bir parçası olmayan, işlevsel olarak yalıtılmış canlı genetik devrelerde aramak daha doğru olabilir. Bunu söylerken, gelişim

sürecinde her bir "seçimi" bu tür işlevsel olarak yalıtılmış devrelerin çok sayıda alternatif çekicisinden biri olarak düşünmek gerektiğini vurguluyorum. Böyle bir devrenin kendi aktivitesini düzenleyen tek bir gen kadar basit bir süreç olduğunu varsaymamalıyız.

2. Geç evrede etkili homeotik mutantlardan ve transdeterminasyon olgularından topladığım metaplazi verilerinin genital organ ve duyarga gibi birbirinden uzak bölgelerin gelişim sürecinde komşu olduklarına ilişkin güçlü bulgular sunduklarını gördük; gelişim sürecinde komşuluk kavramını da bir ikili kombinatuar epigenetik kodla yorumladım. Buna göre tek bir karar açısından farklılık gösteren iki doku gelişim sürecinde birbirlerine komşu oluyorlar.
3. *Drosophila* imago disklerinin ve belki de erken evre embriyonun gelişim sürecinde farklı adanmışlıkları yansıtan ardışık kompartımanlara ayrıldığını gösteren kanıtlar üzerinde durdum.
4. Gözlemlenen kompartıman sınırlarının konum, dizilim ve simetrilerini reaksiyon–difüzyon denklemlerinin ya da diğer alan denklemlerinin monoton ve monoton olmayan öz fonksiyon örüntüleriyle açıklayabileceğimizi önerdim. Ayrıca, kader haritasındaki uzak bölgelerin birbirine komşu gelişim programları olabilmesinin, öz fonksiyon örüntülerinin çoğunda gözlemlenen monoton olmama özelliğiyle açıklanabileceğini, böylece belli bir konsantrasyon eşiğinin üstündeki ve altındaki bölgelerin embriyonun komşu olmayan bölgelerinde tekrarlanabildiğini ve benzer kararları tetikleyebildiğini savundum.
5. Maternal, boşluk, çift kural ve segment polaritesi mutantlarını ve bunların yumurta uzunluğunun kabaca yarısı, çeyreği, on altıda biri ve %2'sinde yol açtıkları uzunlamasına silinmeleri ve ayna simetrik kusurları betimledim.
6. Maternal, boşluk, çift kural ve segment polaritesi gen transkriptlerinin hepsinin sinsityal yumurta ve erken evre embriyoda, giderek artan karmaşıklıkta çok sayıda bant ve şeridin evrildiği benzer süreçlerden geçtiklerini ortaya koyan verileri gözden geçirdim.
7. Gözlemlenen transkripsiyon fenomenlerinin bir reaksiyon–difüzyon Turing mekanizmasıyla ya da diğer alan denklemleriyle sergilenecek ardışık çatallanmalarla açıklanabileceğini ileri sürdüm.
8. Kısa dalga boylu sistemlerdeki aktivite bölgelerinin, maksimum ve minimum konumlarının ve faz farkının görece daha uzun dalga boylu gen sistemleri tarafından kontrol altında tutulabileceğini ileri sürdüm ve uzun dalga boylu sistemlerin bunu gerçekleştirirken daha kısa dalga boylu sistemlerin difüzyon sabitlerini ve reaksiyon hızlarını kontrol eden çatallanma parametreleri işlevi gördüklerini, dolayısıyla bir tür iç çerçeve oluşturduklarını savundum.
9. Dört renk tekeri modeliyle maternal, boşluk, çift kural ve segment polari-

tesi mutantlarında görülen silinme ve duplikasyonları, en doğal yoldan hücrelerin uzunlamasına konumu kombinatoryal yöntemle belirlediklerini düşünerek açıklayabileceğimizi savundum ve bunu en az dört farklı uzaysal dalga boyunun her birinde embriyo boyunca bükülen değişkenlerde faz farkı oranlarını temel alarak gerçekleştirdiklerini ileri sürdüm.

10. Dört renk tekeri modelinin her bir hücre için bir kombinatoryal epigenetik renk kodu sağladığını ileri sürdüm. Farklı renk tekerlerini yaratan morfogen örüntülerinin monoton ve monoton olmayan nitelikleri sonucunda bu kod transdeterminasyona ve embriyo üzerinde uzak bölgelere homeotik sıçrayışlara yol açıyor. Renk kodu modeli ikili kod modeliyle genelleşiyor.

Dolayısıyla, *Drosophila*'nın uzayda ardışık örüntü oluşturma sürecinin, reaksiyon–difüzyon dengesizlikleri arasında kurulan bağlantılarla çeşitli dalga boylarında faz farklı transkripsiyon örüntüleri yaratma süreci olduğunu göstermeye çalıştım; bu dalga boyları daha sonra dört renk tekeri ve renk kodu modellerinde konum kimliklerini belirlemede kullanıldı. Geliştirdiğim tabloda ardışık örüntüler bir dizi alternatif kalıtsal kadere adanma sürecini yöneterek, bir renk koduna genelleştirilebilen bir ikili kombinatoryal kod oluşturuyor ve bu kod *Drosophila*'nın imago dokularındaki metaplazilere ilişkin verileri gayet iyi açıklıyor.

Bu teorinin ayrıntılarında hatalar olduğu neredeyse kesin. Bu düşünce çerçevesinin bazı bileşenleriyle bu organizmadaki örüntü oluşumunun ve gelişim sürecindeki adanmışlıkların anlaşılmasına katkı sunmasını bekleyebiliriz. Daha basit olan diğer bazı teorilerle, özellikle de bir monoton gradyan modeliyle farklı boyutlarda bazı başarılar elde edildi (Sander 1984; Meinhardt 1986), ama yukarıda ele aldığımız bazı fenomenleri açıklamakta güçlüklerle karşılaşıldı. Dolayısıyla, Turing modelini ve *Drosophila*'yı incelerken yegane amacımızın *Drosophila*'daki adanmalara inandırıcı bir açıklama getirmek olmadığını, aslında daha derine dalıp Turing'in temel fikirlerini uygulamanın mümkün olabileceği bir başka alan daha olup olmadığını araştırmak istediğimizi gözden kaçırmamakta yarar var. İster reaksiyon–difüzyon dengesizlikleri temelinde, ister kemomekanik modellerle olsun, genel olarak dengesizlikler kavramı (ve öz fonksiyonlar), her birine belirgin biçimlerde komşuların eşlik ettiği, belirgin biçimli iyi tanımlanmış örüntü sınıfları doğuran yararlı bir gelişim mekanizmaları sınıfı sunuyor. Bu mekanizmaların *Drosophila*'nın çok ötesine uzanan asıl önemi, seçilimin deneme sınama yapabildiği ama çoğu zaman kısıtlamalarına uymak zorunda kaldığı bir takım doğal biçimlerin varlığına işaret etmesi.

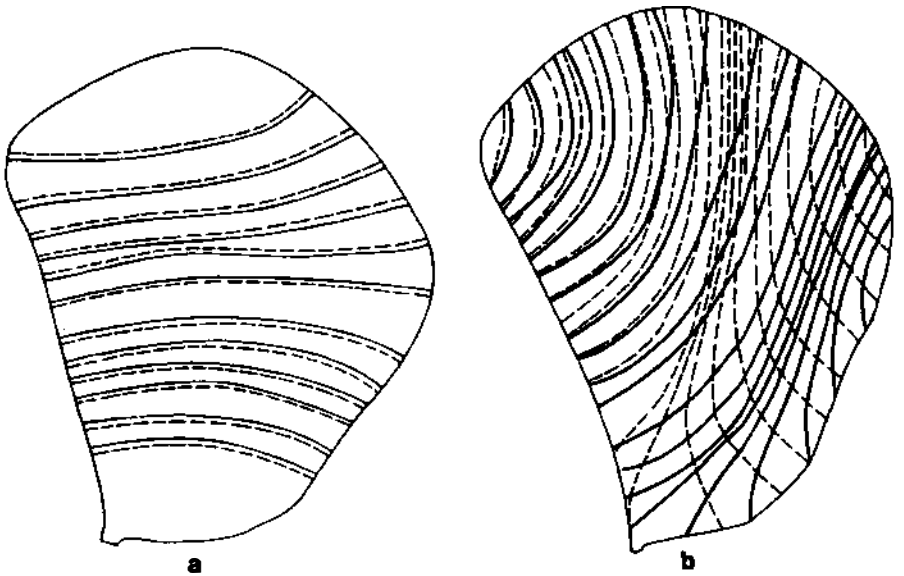
TURING VE ÖTESİ

Bu bölüme indüksiyonu ve hücre tiplerinin asılı kalmış halleriyle indüksiyon arasındaki ilişkiyi tartışarak başladık. Basit Boole modellerinin basit uzaysal düzenlere yol açtığını gördük. Ardından epimorfik örüntü düzenlemesi şeklinde karşımız çıkan uzun dönemli düzen kontrolü konusuna geçtik. Konum bilgisi kavramını ve alternatif koordinat sistemi modellerini inceledik. Örüntü oluşumunu yalnızca önceden var olan konum ipuçlarındaki süreksizliklerin düzeltilmesi şeklinde açıklamanın yetersizliği karşısında, dikkatimizi bu türden uzaysal olarak derecelenmiş ipuçları oluşturabilecek Turing tipi reaksiyon–difüzyon modellerine çevirdik. Bu son bölümde de, önce reaksiyon–difüzyon modellerinin *iki boyutlu konum bilgisi yaratma* açısından önemini inceleyeceğim, ardından da ve reaksiyon–difüzyon modellerini son bir örnek olarak deniz kabuğu örüntülerine uygulayacağım. Daha sonra bir kez daha reaksiyon–difüzyon modelleriyle gelişim sürecindeki diğer bazı problemlere uygulanan bir mekanokimyasal model sınıfının kestirimleri arasındaki benzerliği vurgulayacağım. Esas olarak hücrelerin kemomekanik ya da sadece mekanik özelliklerini temel alan başka birçok gelişim mekanizması da var elbette. İkisini kısaca özetleyeceğim. Her birinin kendisiyle ilişkili birer biçimler ailesi var. Böylece, dikkatimizi bu tür mekanizmaların yarattığı biçimlerle seçilimin etkileri arasındaki ilişkiye çeviriyorum. Wolpert (1971) tarafından geliştirilen konum bilgisi kavramı önemli ama önemli bir açıdan kısıtlayıcı da olabiliyor. Hücrelerin kendileriyle ve birbirleriyle karmaşık yollardan konuştukları açık. Evrim sürecinde eşlemenin ve uzaysal örgütlenmenin başlaması açısından bunun anlamı ne olabilir konusu çözülmesi zor büyük bir mesele olarak karşımızda duruyor. Son olarak da bir morfoloji teorisinin ne olabileceği üzerinde duracağım.

İki Boyutlu Konum Bilgisi

Hatırlarsak, bu bölümün başlarında omurgalı uzuvlarıyla ilgili alanlardaki konum eksenlerinin ardışık olarak belirdiğini gösteren kanıtları aktarmıştık. Önce anteroposterior eksen oluşuyor, dorsoventral eksen bundan sonra ortaya çıkıyordu. Dolayısıyla, Turing modeller sınıfında bu fenomenin ortaya çıkmasının neredeyse kaçınılmaz olduğunu görmekte yarar var. Yine hatırlarsak, bir uzaysal bölgede tek bir harmonik mod varsa, o zaman altta yatan kimyasal değişkenlerin maksimum ve minimum değerlerinin tam olarak aynı fazda olduğunu anlıyoruz. Ama her biri farklı dalga boyunda iki ya da daha fazla mod varsa ve her bir mod değişkenlerin farklı bir öz vektörünü ya da oranını kuvvetlendiriyorsa, o zaman örüntünün bütünü bu modların doğrusal ya da doğrusal olmayan tarzda şu ya da bu şekilde üst üste gelmesiyle oluşuyor demektir. Bu durumda bir değişkenin maksimum ve minimum değerleriyle diğer değişkenin ya da değişkenlerin maksimum ve minimum değerlerinin aynı noktalarda ol-

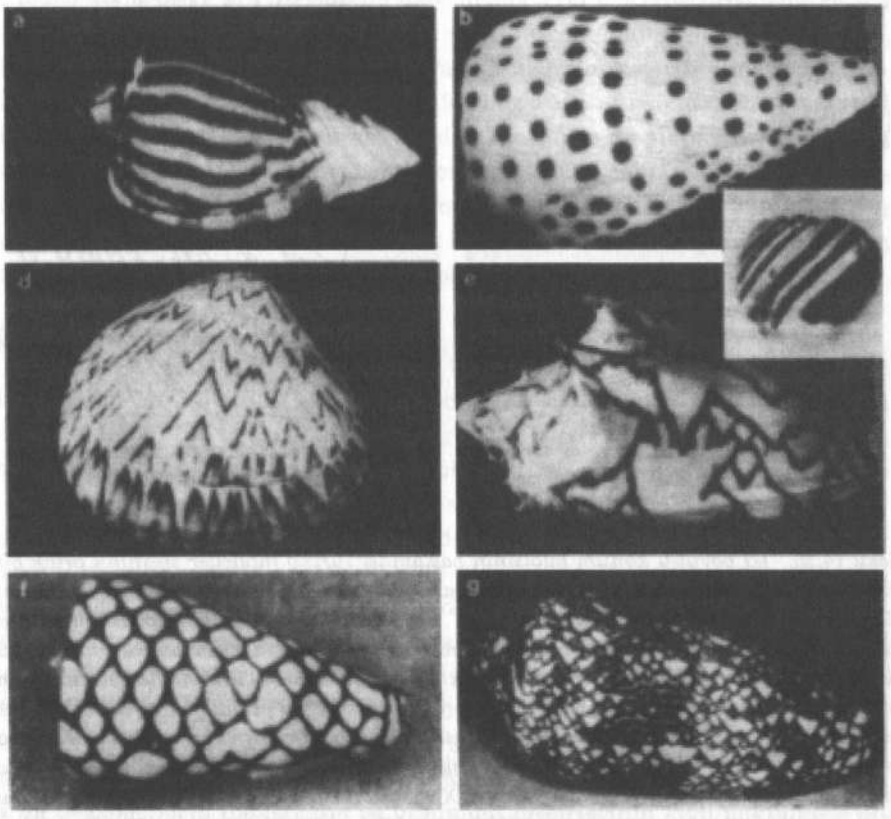
ması gerekmeyecektir. Sonuç olarak da, iki boyutlu bir bölgede ya da dokuda bir değişkenin sabit konsantrasyon çizgileri genellikle bir başka değişkenin sabit konsantrasyon çizgilerine eğik olacaktır. Bu türden çapraz gradyanlarda iki boyut değerinde konum bilgisi vardır. Bunu söylemek de enine göre boyu daha uzun olan ufak bir doku büyürken, önce daha uzun olan yönde bir mod oluşacak ve tek boyutlu konum bilgisi sağlayacaktır. Daha kısa olan yönde ikinci bir mod gelişirse, iki modun üst üste binmesiyle altta yatan morfogenler çapraz gradyanlar oluşturacaktır. Şekil 14.35'te görüldüğü gibi ikinci bir eksen oluşacaktır (Kauffman 1984b). Turing modeller sınıfı gibi, omurgalılarda uzuvlar, görme, işitme gibi bazı alanlarda konum eksenlerinin ardışık oluşumu da bize ardışık eksen oluşumunu öngören bir tür alan modeli lehine hiç değilse zayıf bazı kanıtlar sağlıyor.



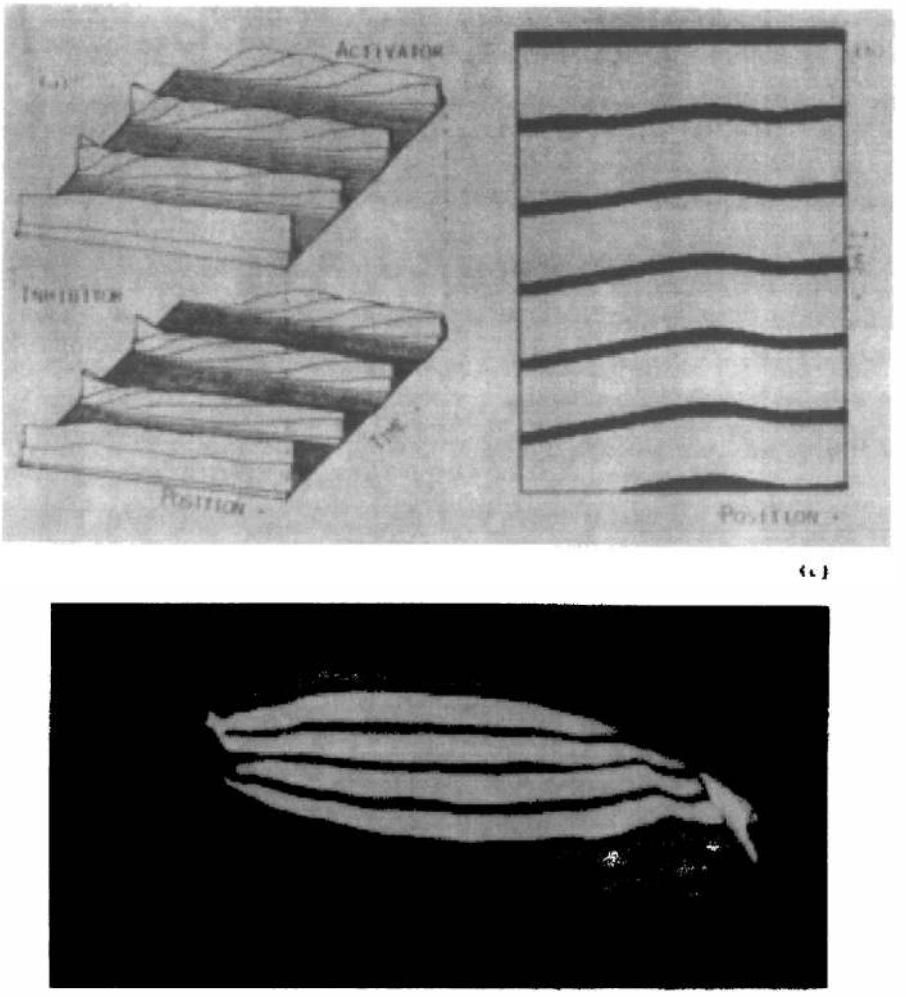
Şekil **14.35** *İki boyutlu konum bilgisinin başlaması Turing modeller sınıfının ortak bir özelliğini oluşturuyor. Şekilde X ve Y kimyasal konsantrasyonlarının genişleyen kanat diskleri üzerindeki örüntüleri görülüyor. Kesintisiz çizgiler X'in izokonsantrasyon çizgileri; kesintili çizgilerse Y'nin izokonsantrasyon çizgileri. (a) Ortaya çıkan ilk örüntü diskin uzun ekseni boyunca uzanan ve tek bir öz fonksiyonu kuvvetlendiren monoton bir örüntü. İki kimyasalın konsantrasyon profilleri birbirine paralel ve bu durumda tek bir konum bilgisi ekseni sağlıyor. (b) Disk genişledikçe, gerek uzun eksendeki gerekse kısa eksendeki monoton gradyanlar kuvvetlenebiliyor. Üst üste binen doğrusal olmayan karma örüntüler birbirine paralel olmayan kararlı X ve Y konsantrasyon çizgileri çıkarıyor ve bu durumda ikinci bir konum ekseni ve iki konum bilgisi boyutu yaratıyor. (Kauffman'dan alınmıştır; 1981)*

Deniz Kabuğu Örüntüleri: Son Bir Turing Modeli

Turing modeller sınıfı, hidra ve *Dicteostelium discoidum*'dan Avustralya'daki Büyük Bariyer Resifi'nde yaşayan karından bacaklı *Bankivia fasciata* kabuğundaki çarpıcı çizgili ve kareli desenlere kadar pek çok canlıda örüntü oluşumunun pek çok boyutunu araştırmada kullanılageldi (Şekil 14.36). Büyüyen kabuktaki bu örüntüler büyüyen kabuğun kenarı boyunca uzanan manto organı tarafından oluşturuluyor. Kabuk çökeltileri oluşurken pigment hücreleri manto organı boyunca tanımlanan noktalarda kabuğu renklendiriyor. Bu durumda örüntü de manto organı boyunca bu hücrelerden pigment salınan konumların zaman içindeki kayıtlarını oluşturuyor. Manto üzerindeki sabit bir konum, sarmal kabuk oluşumuna paralel bir şerit oluyor. Eğer pigment salımı aktivitesinin ilerleyen "dalgası" mantoda şu ya da bu yönde çapraz yayılma gösteriyorsa, sarmalın oluştuğu eksenle çapraz açı oluşturan şeritler oluşuyor. Şekil 14.37'de Meinhardt ve Klingler (1987) tarafından manto üzerindeki reaksiyon–difüzyon



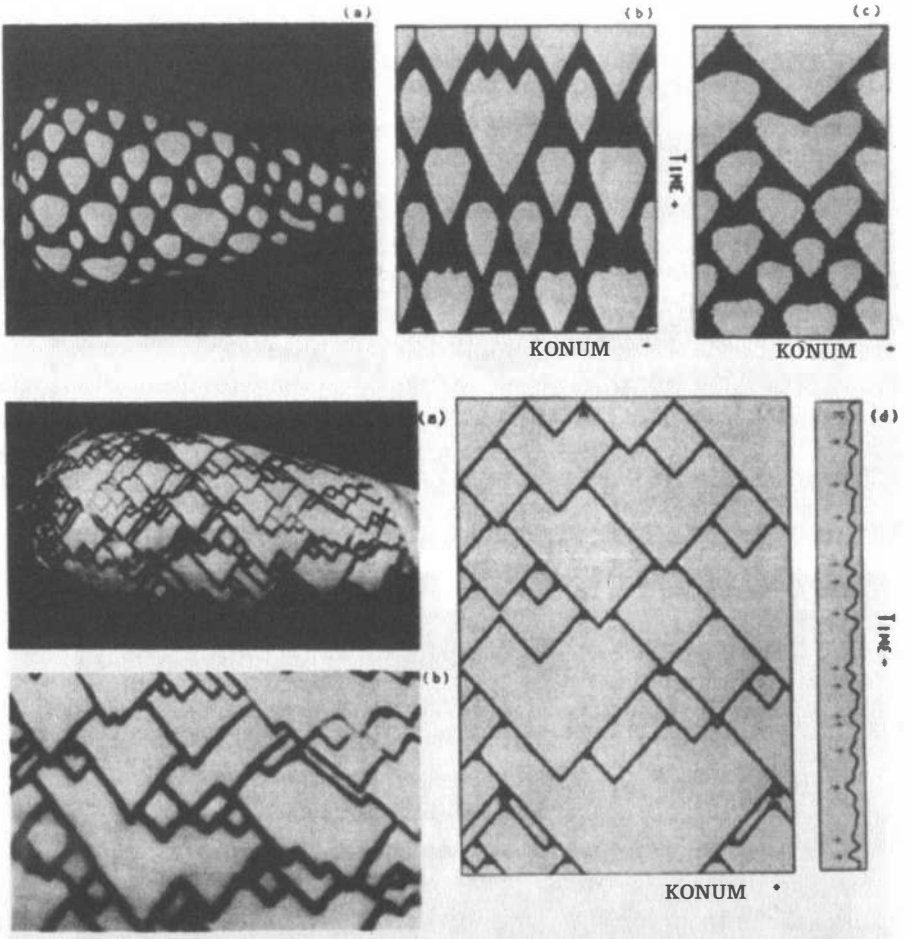
Şekil **14.36** *Bamkivia'da gözlemlenen çeşitli kabuk örüntüleri.*



Şekil 14.37 Turing model sınıfı temelinde oluşturulan tahmini kabuk örüntüleri. Şekilde teoriyi temel alan örüntülerle gözlemlenen örüntüler arasındaki yakınlık görülüyor. (Meinhardt ve Klingler'den alınmıştır; 1987)

dengesizlikleri temelinde geliştirilen model görülüyor. Modelle üretilen desenlerin kabuklardaki desenlere çok benzediğini görüyoruz. Modelde gözlemlenen şeritler, kareli desenler ve şekil bozuklukları kabuklarda görülenlere çok yakın.

Manto organındaki lokal reaksiyon–difüzyon süreçlerini temel alan Meinhardt–Klingler modeliyle elde edilen örüntülerin nöral aktiviteleri temel alan mantıksal açıdan buna benzer modellerde elde edilen örüntülerle hemen hemen aynı olduğunu vurgulamakta yarar var. Bu da, bir kez daha, makroskopik bir örüntüyü ya da örüntü kümesini bir model sınıfıyla eşleyebilme kapasitesi-



Şekil 14.37 (devam).

nin altta yatan mekanizmaları saptamak anlamına gelmediğini ortaya koyuyor. Öte yandan bu gibi eşlemelerin altta yatan mekanizmanın mantıksal yapısını anlamaya yardım ettiği açık.

Reaksiyon–difüzyon modellerini daha geniş bir bağlamda ele alma çabasını bu bölümün son kısmına bırakıyorum. Bununla birlikte, bu modeller sınıfının bu kitapta tartıştıklarımdan daha fazla alan uygulandığını vurgulamak istiyorum. Özellikle Meinhard'ın (1982) ve Murray'in (1981a, 1981b, 1989) zebralardan zürafalara uzanan bir dizi hayvan bedenindeki işaretleri ve pulkanatlıların kanatlarındaki örüntüleri inceleyen dikkat çekici çalışmaları bulunuyor.

Mekanokimyasal Modeller

Yukarıda değindim, ama burada bir kez daha vurgulamak istiyorum: bir modun öz değeriyle dalga boyu arasındaki yayılım ilişkisiyle benzerliği nedeniyle, Turing modeller sınıfında ortaya çıkan niteliklerin birçok mekanokimyasal modelde tekrarlandığını görüyoruz (Oster ve Odell 1984; Oster 1988; Oster, Alberch vd. 1988; Oster ve Murray 1989). Titreşen bir plakaya serpiştirilen ince kumun nodal çizgilerde toplandığı Chladni desenlerinde de bu türden örüntüler ortaya çıktığı hatırlandığında, aslında bu tekrarlamalar büyük bir sürpriz sayılmaz. Materyallerdeki titreşen modların ya da örüntülerin öz fonksiyonları da reaksiyon–difüzyon dengesizliklerindeki öz fonksiyonlara benziyor. Örneğin, Oster ve çalışma arkadaşları (1988) standart omurgalı uzuvlarında ardışık segment oluşumunu açıklamak için bir model önerdiler. Buna göre uzuvların ortaya çıkma sürecinde ardışık olarak önce tek bir kemik (kolda humerus) oluşuyor, sonra iki kemiğe bölünüyor (radius ve ulna), ardından daha küçük kemiklere bölünüyor (karpal ve metakarpal kemikler), son olarak da parmaklar oluşuyor. Bu görüşe göre, sayıları giderek artan kemik öğelerinin oluşumu bir kez daha, büyümekte olan uzuv tomurcuğundaki bir dizi çatallanma sonucunda gerçekleşiyor. Goodwin ve Trainor (1985) da *Acetabularia*'nın dallanan başlık öğelerine ilişkin benzer bir viskoelastik model öneriyorlar. Nörülasyon açıklamalarında ve diğer bazı alanlarda hücre hareketinin epitel hücrelerde katlanmaları mümkün kıldığını gösteren modellerde de benzer örüntülerle karşılaşıyoruz (Odell, Oster vd. 1981). Daha yakın bir tarihte de, Jacobson ve çalışma arkadaşları (Jacobson, Odell ve Oster 1985; Jacobson, Oster vd. 1986) nörülasyonu gerçekleştiren hücre hareketi için yeni bir "kortikal çeker" modeli önerdiler. Diğer morfogenetik mekanizma sınıfları gibi bunların da sistem parametrelerinin fonksiyonu niteliğinde, tanımlanmış bir biçimler ailesi ortaya çıkarmasını bekleyebiliriz.

Buna yakın bir noktadan yola çıkan Goodwin ve Trainor (1980) hemen hemen bütün embriyo türlerinde küresel bir yapıdaki doğal harmonik modlar olarak beliren radyal ve sarmal bölünme örüntülerini anlamaya çalışmışlar. Doğal modlara Legendre polinomları ya da küresel harmoniklerle ulaşılıyor. Bunlarla önce ardışık olarak ilk üç bölünme düzlemi için birbirine dik örüntüler elde ediliyor, ardından da her bir eksene paralel düzlem çifti kümeleriyle radyal bölünme gerçekleşiyor. Bu süreç radyal bölünme gözlemlerine hayli yakın. Buna karşılık, yazarlar sarmal bölünme örüntülerinin Legendre polinomlarından kürenin doğal harmonikleri olarak doğmadığı, bunların küredeki bir başka temel biçimi yansıttığı kanısındalar. Nitekim, yıllar önce T. H. Morgan sarmal bölünmenin blastomerler arasındaki yüksek afinite düzeyini yansıtabileceğini, bunun her bir hücrenin diğerleriyle maksimum düzeyde temas etmesini sağlayan bir mekanizma olabileceğini dile getirmişti (Gilbert, kişisel iletişim). Böylece, radyal bölünmeden farklı olarak, sarmal bölünmede üçte

birlik hücre kümelerinin her birinin hafif bir dönüş yapması, her bir hücrenin altındaki üçte birlik bölümde yer alan hücreler arasındaki boşluğa yuvalanmasına imkan veriyor. Göründüğü kadarıyla Morgan'ın fikri hayli mantıklı. Goodwin ve Trainor'ın çalışmalarında üzerinde durmamız gereken başlıca noktalar şunlar: (1) Küresel bir nesnede Laplace operatörünün ya da ilişkili bir başka operatörün doğal harmonikleriyle *sınırlı sayıda* ardışık mod oluşuyor ve (2) bu modlar gözlemlenen bölünme örüntülerine hayli benziyor. Morgan'ın fikirleri temel alındığında da benzer sonuçlar elde ediliyor ve enerji harcamalarını en aza indirme ölçütleri gereğince doğal ve sınırlı bir biçim kümesi ortaya çıkıyor. Hunding (1987) ise bölünme düzlemlerinin yönelimlerini Turing sistemleriyle de açıklanabileceğini ileri sürüyor.

Birimci bölümde kısaca yaprak diziliş sistemi (filotaksi) (Erikson 1982) ve bu fenomeni açıklamak üzere Mitchison (1977) tarafından önerilen model üzerinde durmuştum. Hatırlarsanız çam kozalaklarında görülen sol el ve sağ el tarzındaki sarmal ölçeklenme örüntüleri Fibonnaci serilerindeki tipik komşu terimlere denk düşüyordu. Mitchison bu örüntüleri sürgendokunun uç bölümündeki (apikal meristem) büyüme bölgesinde pul taslaklarının sıkıca birbiri üstüne binmesi temelinde açıklıyordu. Daha yakın bir tarihte Green (1987) bitkilerdeki farklı filotaktik örüntüler için çok güzel bir model önerdi: almaşık, dairesel, radyal ve sarmal. Önerdiği kemomekanik modelde apikal meristem üzerinde pul taslaklarının oluşum dinamikleri temel alınıyor. Araştırmacı bu örüntülerin kökenlerini ve aralarındaki büyük ya da küçük çaplı kaymaları belirlemeyi amaçlıyor. Gözlemlenen bu uzaysal düzenin sürgendokunun ucundaki (apikal meristem) uzaysal salınım üreten bir tür aktiviteden kaynaklandığı fikri hiç değilse Church'e (1904) kadar uzanıyor. Green bu aktivitenin sürgendokunun kubbesindeki süreçlerde gerçekleştiğini düşünüyor ve bu süreçlere bağlı olarak çok sayıda hücrenin üzerinde selülozla güçlendirilen, halka tarzında eş merkezli bir örüntü sergileyen bir bölgenin oluşmaya başladığını belirtiyor. Bu büyüme örüntüsü kubbede kabaran hücrelerin genişleyerek çevresindeki halkayla güçlendirilmiş bir organ oluşturmasına yol açıyor. Ardından bu organ kubbenin orta kısmını gererek organ tabanına doğru çekmeye başlıyor. Bu sistem mikrotübüllerin de rol aldığı hücre yanıtları aracılığıyla kubbede, organın tabanına teğet geçen hatlarla güçlendirilmiş yeni bir alan doğuruyor. Kubbedeki mevcut organlara ait böyle birkaç yeni alanın belli kısımlarının bir araya gelmesiyle bir sonraki yeni organın konumunu belirleyen yapısal potansiyeli doğuruyor. Birkaç organ uyumlu hareket ederse döngü tamamlanıyor. Green bu süreçlerle *kendiliğinden üreyebilen sınırlı sayıda örüntü* doğabildiğini gösteriyor. Bunlar da yaygın filotaktik örüntüleri oluşturuyorlar.

Uzun bir süredir Turing modellerini ya da buna benzer viskoelastik alan denklemlerini temel alan bir gelişim mekanizmaları sınıfını inceliyoruz. Her mekanizma bir biçimler ailesi yaratıyor. Ama odaklandığımız bu mekanizmalar kolayca genişletilebilir. Örneğin, Steinberg (1962, 1970) yıllarca farklı hücre

tipi karışımlarının hep birlikte çalkalanınca birbirlerinden ayrılma ve soğan kabuğu tarzında eş merkezli ya da kısmen eş merkezli farklı hücre tipleri oluşturma kapasitesini analiz etti. Çok güzel düzenler ortaya çıkaran bu fenomenler kohezyon kuvvetleri (her bir hücre tipinin kendi tipindeki hücrelere bağlanma eğilimi) ve adezyon kuvvetleri (her bir hücre tipinin diğer hücre tiplerine ya da ortama bağlanma eğilimi) arasındaki farklılıkların basit bir sonucu gibi görünüyor. A hücre tipinin kendi tipindeki hücrelere bağlanma kuvveti B hücre tipinden daha güçlüyse ve B hücre tipi ortamdansa A hücre tipine daha kolay bağlanabiliyorsa, A hücrelerinin merkezde küresel bir kütle oluşturma eğiliminde olmasını ve bütünüyle ya da kısmen B hücreleriyle çevrilmesini bekleyebiliriz. Aynı şekilde, eğer B hücre tipinin kohezyon kuvveti C'den daha güçlüyse ve diğer koşullar da uygunsa, C hücreleri B'yi kuşatacaktır. Ama o zaman bu yüzey enerjisi modeli C hücrelerinin aynı zamanda A hücrelerini de kuşattığını öngörüyor. Yani, Steinberg'in modeli birbirlerini kuşatan hücre tipleri arasında bir *geçişlilik ilişkisi* olduğunu öngörüyor. Nitekim, böyle bir geçişlilik gerçekten de saptandı. Bu mekanizma bizim için üç açıdan önem taşıyor. Birincisi, yalnızca hücreler arasında değişkenlik gösteren genelleştirilmiş bir "yapışkanlık" kavramını temel alıyor; lipid zarlarına farklı moleküllerin yuvalandığı hücrelerde böyle bir özelliğin ortaya çıkması neredeyse kaçınılmaz. İkincisi, ortaya çıkan biçimler basit bir fizik kuralı olan en avantajlı (en düşük) enerji durumuna inme ilkesini yansıtıyorlar; burada gördüğümüz düzen oluşma süreci protein katlanmasında ve virüslerin kendiliğinden kurulumunda görülen tabloya benziyor. Üçüncüsü, bu mekanizmayla oluşan biçim tipleri yine sınırlı. Ve hangi hücre tipinin hangi hücre tipini kuşatacağı ya da bir hücre tipinin diğerini ne ölçüde tam bir kuşatmayla kapatabileceği, bağlanma eğilimleri arasındaki farklılıklara göre değişiyor. Bu da bir komşu biçimler kümesine doğru deformasyonun parametre değişiklikleri tarafından belirlendiğini gösteriyor.

Genel olarak özgül hücre adezyonu ve buna aracılık eden moleküller konusuna gösterilen ilgi uzunca bir süredir giderek artıyor. Özellikle Edelman'ın (1988) yürüttüğü tartışma çok yararlı. Hücre yüzeyindeki moleküller sayesinde homopolimer ve heteropolimer ayırt etme yetisinin hücre tanımada, hücre kümelerinin oluşumunda ve ardından hücre büyümesi, hücre ölümü ve morfogenezin düzenlenmesinde temel bir rol oynadığı düşünülüyor.

Morfogenez Güçlü Olabilir ve Düz Uyumluluk Sahalarına Uyum Yapabilir

Şimdi yeniden morfogenezle seçilim arasındaki ilişkiye dönüyoruz. Heterodoks bir olanak öneреceğim: Morfogenez doğası gereği güçlü olabilir. Her bir gelişim mekanizmasıyla, daha da şaşırtıcısı *entegre gelişim mekanizması kombinasyonları* sayesinde bu mekanizmaların doğurduğu az sayıda biçim doğal biçimler olarak belirebilir. Bu doğal biçimler gelişim mekanizmaları tarafın-

dan kolayca oluşturulabilecek biçimler; hal uzayının ve parametre uzayının çok geniş bölgelerinde ne zaman bu başlangıç halleri ve mekanizma parametreleri oluşursa, orada bu biçimler ortaya çıkıyor. Dolayısıyla, doğal biçimler mekanizmaların oluşturabileceği ve başlangıç halindeki ya da parametre değerlerindeki ufak tefek değişikliklere dayanıklı olan en basit biçimler. Öte yandan, hal uzayı ve parametre uzayının çok geniş hacimlerinde başlangıç halinde ve parametrelerde hafif kaymalar gerçekleştikçe biçim yavaş yavaş değişiyor; uyumluluk sahaları böylece düz olmaya devam ediyor.

Bu bölümdeki tartışmamız her gelişim mekanizmasının, parametreleri değiştikçe belli bir biçimler kümesi oluşturduğunu düşündürüyor. Sirke sineklerinden cıvık mantarlara, uzuv kemiklerinin oluşmasına ve bitki morfolojisine kadar tartıştığımız bütün örneklerin çarpıcı bir özelliği, biyolojik sistemlerin doğal geometrisini tabi oldukları doğrusal olmayan dinamik sistemlerin beklenen "doğal" davranışıyla bağlantılandırmak için uyumlu bir çaba harcanması. Bütün örneklerde bu gibi gelişim mekanizmalarının başvurabilecekleri davranış seçeneklerinin sınırlı olduğunu görüyoruz. Yapılması gereken bu alternatif davranış modlarının gözlemlenen biyolojik biçimleri nasıl doğurduklarını ortaya çıkarmak. Kritik önem taşıyan diğer olanaklar yanında bu çaba da, sonunda evrim sürecinde hangi biçimlerin komşu olduklarını anlamamıza yardım edebilir; bir başka ifadeyle böylece ufak tefek parametre değişiklikleriyle morfogenetik sistemin bir moddan diğerine geçinin nasıl mümkün olduğunu görmemiz mümkün olabilir. Konuyu biraz farklı terimlerle ifade edersek, sözünü ettiğimiz gelişim mekanizmalarının her biri bir komşu biçimler ailesini doğuruyor. Bu da Webster ve Goodwin (1982) ve Goodwin (1990) tarafından dile getirilen yapısalcı tema. Bu yaklaşımda da herhangi bir özgül mekanizma tarafından yaratılması mümkün olan biçimler kümesini ve bu biçimler arasındaki dönüşüm kurallarını anlamak amaçlanıyor.

Tartıştığımız bağlamda ele aldığımızda, gerçekleşmesi mümkün olan biçimler arasındaki dönüşümleri altta yatan gelişim mekanizmasının parametrelerindeki kaymalarla açıklıyoruz. Neticede, omurgalı uzuvlarındaki kemik öğelerin gelişim sürecini gerçekten anladığımız zaman, omurgalı filogenezindeki dallanan ağaçta seçilimin etkilerine açık olan komşu biçimleri de anlayacağız.

Eğer gelişim mekanizmaları biçim aileleri doğuruyorsa ve eğer bu biçimler arasındaki geçişler altta yatan mekanizmalardaki parametre kaymalarına bağlıysa, o zaman şu temel soruyla yüz yüze geliyoruz: Ontogenez sürecinde özgül gelişim mekanizmalarına tabi olan organizmalar üzerinde seçilimin etkilerini nasıl ele almalıyız? Artık bildiğimiz gibi, önerilen bu gelişim mekanizmalarından doğan örüntü ailelerinde her bir üyenin var olabilmesi için, sistemin başlangıçta hal uzayındaki uygun çekim havzası bölümünde konumlanması ve gelişim sisteminin parametrelerinin parametre uzayındaki tanımlanmış sınırlı bir "çatallanma" hacmi içinde tutuluyor olması zorunlu. Artık, hangi mekanizma söz konusu olursa olsun, bazı havzaların ve çatallanma hacimlerinin geniş

olduğunu, bazılarınınsa çok küçük olduğunu açıkça görüyoruz. Bazı hacimler bir odaya sıkıştırılmış şişirilmiş balonlar gibi tekdüze bir bölüm oluşturuyor, oysa diğer bazıları labirent tarzında kıvrılarak başka hacimlerle iç içe geçebiliyor. Seçilimin gözlemlenen biçim üzerindeki etkisi ne olabilir? Mekanizmadaki her bir değişkenin ve her bir parametrenin çok sayıda genden etkilendiğini ve belli bir mekanizmanın birçok değişkeni ve parametresi olduğunu varsayalım. Eğer hal uzayında ve parametre uzayında özgül bir örüntüyle ilişkili hacimler çok küçük ya da çok kıvrımlıysa, o zaman seçilimin başlangıç halini ya da parametrelerini o hacim içinde ortaya çıkarması ya da sürdürmesi çok zor olacaktır. Bu da seçilimin hal uzayında ve parametre uzayında belli bir hacme denk düşen biçimi gerçekleştirmede ve sürdürmede çok zorlanacağı anlamına geliyor. Bir başka ifadeyle, karmaşıklık katastrofunun ikinci türü (hata katastrofu), mutasyon hızı sabitken sistemler giderek karmaşıklaştıkça –gen, değişken ve parametre sayıları arttıkça– seçilimin popülasyonu nadir optimumlarda tutamayacağını belirtiyor. Bu da daha çok geniş çekim havzalarına ve çatallanma hacimlerine denk düşen örüntülerle karşılaşacağımız anlamına geliyor. Bunlar da herhangi bir mekanizmanın üretebileceği "kolay" ya da doğal örüntüler.

Morfolojik uyumluluk sahaları düz ya da engebeli olabilir. Eğer hal uzayındaki havza hacimleri ve parametre uzayındaki çatallanma hacimleri balona benziyorsa, o zaman ufak tefek hal ya da parametre değişikliklerinin küçük bazı biçim değişikliklerine yol açmasını bekleyebiliriz. Eğer çekim havzaları ve parametre hacimleri kıvrımlı ve iç içe geçmişse, o zaman başlangıç hallerinde ya da parametrelerde ufak bazı düzgün değişikliklere yol açan ufak tefek genetik değişikliklerin birbirinden çok farklı biçimler arasındaki sınırları aşmasını bekleriz. Ortaya çıkacak uyumluluk sahasının engebeli olması neredeyse kesin. Bu durumda da uyarlanımsal yürüyüşlerin lokal optimumlarda takılıp kalması kolayca gerçekleşebilecektir. Birinci karmaşıklık katastrofu, sistemler giderek karmaşıklaştıkça engebeli uyumluluk sahalarındaki uyarlanımsal yürüyüşlerle erişilebilecek optimumların hal uzayının ve parametre uzayının lokal bazı bölgelerinde takılıp kalma eğiliminde olacağını, bunların da daha çok hal uzayındaki geniş çekim havzaları ve parametre uzayındaki geniş çatallanma hacimleri olabileceğini düşündürüyor. Böylece bir kere daha seçilimin söz konusu gelişim mekanizması tarafından kolayca gerçekleştirilebilecek doğal örüntülerle kısıtlanabileceğini görüyoruz.

Aynı mesele *ritmik fenomenlerde* de karşımıza çıkıyor; bu materyali irdeleyen mükemmel kitaplar olduğu için, burada bu konuya kısaca değinmekle yetineceğim (Winfree 1980, 1987; Glass ve Mackey 1988). Tek bir örnek yeterli olacak. Kültürdeki kalp hücreleri ritmik vurularını sürdürüyorlar, ama her hücrenin farklı bir ritmi var. Aralarında bağ kurulduğunda bu türden salınımlı sistemler birbirlerine katılıyorlar ve ortak bir ritim oluşturuyorlar; bu 1:1 faz kilitlenmesi olabileceği gibi, bazı hücrelerin 2 vurusuna karşı diğerlerinin 1 vuru yaptığı 2:1 faz kilitlenmesi ya da 3:1 faz kilitlenmesi, vb olabiliyor. Faz

kilitlenmeli hücreler arasında böyle özgül kararlı ilişkiler olabileceği gibi, kaotik davranış da ortaya çıkabiliyor. Belirecek örüntünün hangisi olacağına bir parametreler kümesi egemen. Parametre uzayında 1:1 faz kilitlenmesine denk düşenler en büyük hacimleri kaplıyorlar. Buna karşılık, 23:27 faz kilitlenmesi parametre uzayında ufak bir hacme denk düşüyor. İki kulakçık ve iki karıncıktan oluşan kalplerimizde 1:1 faz kilitlenmesi tarzında bir bağlantı var. Bu bağlantı kısmen kulakçıklarla karıncıklar arasında uzanan karmaşık bir sinyal sistemi olan Purkinje lifleriyle sağlanıyor. Bunun verimli bir pompalama tasarımı olduğu açık. Öte yandan belki de bu 1:1 faz kilitlenmesinin kolay olduğunu yansıtıyor. Aslında 23:27 faz kilitlenmesi temelinde çalışan bir kalp sistemi de düşünebiliriz. Bildiğim kadarıyla böyle bir durum yok. Bütün kalpler 1:1 faz kilitlenmesini kullanıyorlar. Tasarım mı? Belki de. Ama bu kolaylık ile ilişkili olamaz mı? Bu güçlü bir olasılık. Kısacası, gerçek gelişim mekanizmaları bazı şeyleri kolayca başarabiliyorlar. Ve genellikle karşımıza bunlar çıkıyor.

Çalışma arkadaşlarımdan Goodwin ve Murray ile birlikte (Goodwin, Kauffman ve Murray 1992), sezgilerimizin tersine artık morfogenezin çok dayanıklı süreçlerden oluştuğuna ilişkin ipuçları bulunduğu kanısına vardık. Organizmalar deneme sınamayla ortaya çıkmış eğreti mekanizmalardan çok, kararlı ve neredeyse kaçınılmaz bir düzeni sergiliyor olabilirler. Gerçek morfogenez tek başına herhangi bir gelişim mekanizmasının çalışmasıyla yürümüyor; aslında morfogenez hücre tiplerinin ayrışması, tabakaların katlanması, konum süreksizlikleri ve reaksiyon–difüzyon gibi basit mekanizmaların bir araya geldiği zengin bir entegre kombinasyonun zamanda ve uzayda güzel bir düzenle gerçekleşme süreci. Naif sezgilerimiz zengin bir entegre gelişim mekanizmasından düzenli bir biçimin doğabilmesi için entegre sistemi oluşturan bütün alt sistemlere ait değişken ve parametrelerin sıkı bir denetim altında tutuluyor olması gerektiğini düşündürebilir. Her bir alt sistem kendi başına bir biçimler ailesi doğurabildiğine göre, bütün bu mekanizmaları kapsayan kümenin de farklı alt sistemler tarafından üretilen örüntülerin *hepsine* izin vereceği sonucuna varılabilir. Çok sayıdaki biçim arasında seçim yapabilmek için yüksek bir genetik kesinlik düzeyi gerekeceği düşünülebilir. Ama göründüğü kadarıyla sezgiler hayli hatalı.

Bileşik bir mekanizmada farklı gelişim mekanizmaları bir araya geldiği zaman bu entegre mekanizmanın ortaya çıkacak biçimleri *kısıtlayacağını*, hal uzayında ve parametre uzayında geniş bir hacmi kaplayan küçük alt kümelerle sınırlandıracağını düşündüren sağlam gerekçeler var. Gelişim mekanizmalarının entegrasyonu, karmaşıklığa yol açmak yerine ortak bir özellik olarak basitlik ve düzen sağlayabilir. Bunun basit bir nedeni var: Her bir alt mekanizma bir biçimler ailesi oluştururken bunu simetrileri bozarak gerçekleştiriyor. Mekanizmanın simetriyi bozduğu her durumda *simetrinin bozulması iki yoldan ya da fazla yoldan gerçekleşebilir*. Örneğin, Turing reaksiyon–difüzyon mekanizmaları sınıfında, elipsoit yumurtadaki ilk uzunlamasına mod ön kutupta

yüksek, arka kutupta düşük ya da ve ön kutupta düşük, arka kutupta yüksek olabilir. Basit bir yeni yaklaşıma göre mekanizmalar birbirleriyle bağlantılı olduğunda, bir mekanizmanın yerleşik modu (modları) bir başka mekanizmanın simetrisinin nasıl bozulacağını fiilen *seçebilecek ya da belirleyebilecektir*. Böylece her bir alt mekanizma diğer alt mekanizmaların önündeki seçenekleri kelimenin gerçek anlamında kısıtlayacaktır. Sonuç olarak da biçimler ailesinde az sayıda biçim hal uzayında geniş çekim havzalarını işgal edecek ve geniş çatallanma hacimleri oluşturacaktır. Kısacası, göründüğü kadarıyla ortaya hayranlık verici bir durum çıkıyor ve karmaşık mekanizmaların son derece dayanıklı az sayıda biçim ürettiklerini görüyoruz.

Bu genel önermenin işaretlerini daha önce de görmüştük. Arcuri ve Murray'ın (1986) bu bölümün önceki sayfalarında tartışılan çalışmalarını hatırlayalım. Turing modelinin bütünüyle doğrusal–olmayan bir versiyonunu temel alan Arcuri bir simülasyonda, sınırlandırılmış bir doğrusal bölgede birinci ve ikinci modlar, dolayısıyla da diğer çoğul modlar eş zamanlı kuvvetlenecek şekilde çalışmıştı. Bu koşullarda ortaya çıkan genel bir özellik olarak, her bir modun altta yatan değişkenlerin farklı bir öz vektörünü kuvvetlendirdiği ve hal uzayında bu iki modun dolandığı görülüyordu. Bu nitelikler bir mekanizmadaki yaklaşık olarak doğrusal olan birbiriyle bağlantılı iki modun eş zamanlı kuvvetlenmeleri durumunda, karşılıklı olarak birbirlerinin simetrilerini bozabileceklerini düşündürüyor. Ve nitekim Arcuri ve Murray birinci mod mevcutsa ve ikinci modla doğrusal olmayan bir bağlantısı varsa, bu nihai örüntünün başlangıç koşullarından ve önceki modların yönelimlerinden bağımsız olmasını güvence altına aldığını belirlediler. Birbirini izleyen modların her biri diğerinin simetrilerini bozuyordu.

Birkaç alt mekanizmayı entegre eden karmaşık mekanizmalarda, bileşik sistemin neredeyse doğrusal modları arasında doğrusal olmayan bağlaşımların kurulması ve birden çok mod varsa bunların her birinin diğerlerinin simetrilerini tercih edilmiş belli tarzlarda bozma eğilimi göstermesi, bu mekanizmaların ortak bir özelliğini oluşturuyor. Örneğin, Shaw ve Murray (1990) belli bir uzunluk ölçeğinde işleyen bir reaksiyon–difüzyon mekanizmasını epidermal davranış gösteren bir kemomekanik modelle birleştiren bir model üzerinde çalıştıklarını bildiriyorlar. Yazarlar her birinin kendi başına yapabilecekleri seçimlerin bileşik mekanizmalar tarafından belirgin ölçüde kısıtlandığını görerek şaşkınlıklarını dile getiriyorlar. Ayrıca, Goodwin, Kauffman ve Murray'nin (1992) *Acetabularia* modelinde, mekanokimyasal bir sitoskeletal davranış modeli bir elastik hücre duvarı deformasyonu modeliyle birleştirildiğinde gözlemlenen, çok dayanıklı bir dizi morfogenetik olay var; uzayan bir ucun radyal topak örüntüleri oluşturması da bunlar arasında yer alıyor. Kısacası, yeni bir cüretkar hipotez çıkıyor karşımıza: Morfogenez yapısı gereği dayanıklı olabilir ve bu sayede düz uyumluluk sahalarına da adapte olabilir. Eğer bu böyleyse, seçilim söz konusu entegre mekanizma tarafından oluşturulan dayanıklı bi-

çimlerle sınırlanmak durumunda kalıyor olabilir. Kısacası karşımıza çıkacak biçimler daha çok bu mekanizmaların yaratabildiği dayanıklı doğal biçimler olabilir.

Seçilim yüzme sırasında sürtünmeyi azaltan kaygan biçimlerden çoğunlukla kusursuz kanatlara kadar ustalıkla işlenmiş biçimler doğuruyor. Nitekim mutasyon seçilimi işlemlerinin Rechenberg (1973) tarafından mühendislik tasarımlarında başarıyla kullanılması ilginç bir örnek. Rechenberg'in çoğu zaman başarılı olması birçok mühendislik probleminde baş edilmeye çalışılan sahaların basit olduğunu düşündürüyor. Buna karşılık, *dizi uzaylarındaki* uyumluluk sahalarının engebeli ve çok doruklu olma ihtimalinin yüksek olduğu da açık. Cüretkar hipotezimiz morfolojik evrimin genellikle düz sahalarda çalıştığını düşündürüyor. Biçimin hem dayanıklı olması, hem de her bir doğal biçimin sınırları içinde kolayca ayarlanarak farklı versiyonlara uydurulabilmesi pekâlâ mümkün olabilir.

Görünen o ki, tartışmamızın yönü bizi özgül gelişim mekanizmalarını saptaya yönlendiriyor. Her bir mekanizma için ve her bir mekanizmanın parçası olduğu bileşik entegre mekanizma için o mekanizma tarafından oluşturulan biçimleri saptamak zorundayız. Ve söz konusu biçimler ailesinde, parametre uzayının geniş bir hacminde oluşma anlamında kolay olan mekanizmaları belirlemeliyiz. Ardından da sistemin değişkenlerini ve parametrelerini oluşturan hücresel mekanizmaları genlerin nasıl etkilediğini saptamamız gerekiyor. O zaman seçilim için bir değişkenler kümesini herhangi bir çekim havzasına, parametreleri de ilgili parametre uzayındaki özgül herhangi bir hacme "çekmenin" ya da uyarlanım sürecindeki bir popülasyonu başlangıç halinde, parametreleri de bu hacimler içinde tutmanın ne kadar zor olabileceğini anlamaya başlayabiliriz. Dahası, "uygun" hacimler kıvrımlı olduğu için ya da mutasyonlar parametre uzayında kolayca "hareket edemediği" ve belli alt bölgelerle yetinmek zorunda kaldığı için, gerçekten lokal optimumlarda takılıp kalma yaşanıyor mu görebiliriz. D'Arcy Thompson'ın sormayı başaramadığı soruyu ele alabilmek için, organizmalarda tasarımla ilgili bildiğimiz analizlerle birlikte, bütün bunları da gerçekleştirmek gerekiyor.

Bağlantılı Hücrelerin Kendiliğinden Örgütlenmiş Ortak Nitelikleri Olarak Eşlenmeler ve Uzaysal Örgütlenme

Çok hücreli organizmalarda uzaysal örgütlenme görmenin şaşkınlık verici olduğunu söyleyebilir miyiz? Burada kullanılan anlamıyla "şaşkınlık verici" teriminin arkasında çağdaş organizmaların kazara ortaya çıkan eğreti mekanizmalar olduğu şeklindeki –Rube Goldberg tarzı– görüş yatıyor ve seçilimin uzaysal düzen ortaya çıkarmasına olanak verecek araçları bulmak gibi altından kalkılamayacak zor bir görevi üstlendiği kastediliyor. Sorunun doğru ifade edildiğini söyleyemeyiz elbette. Asıl sorumuz konum "eşleme" ve düzenli uzay-

sal heterojenlik olguların ortaya çıkışını biyolojik sistemlerdeki kendiliğinden örgütlenmiş ortak nitelikler çerçevesinde açıklamanın mümkün olup olmadığı sorusunu da kapsıyor. O zaman belki de bu soruya "evet" yanıtı verebiliriz.

Genomik sibernetik sistemlerin ortak özelliklerinden birinin bu sistemlerde birden çok çekici bulunması olduğunu ve bunu farklı hücre tiplerinin varlığı şeklinde ele alabileceğimizi gördük. Neredeyse her karmaşık dinamik sistemde çok sayıda çekici var. Bu da çok sayıda hücre tipi oluşturma olanağının "elimizin altında" olduğunu gösteriyor.

Farklı hücre tipleri olduğuna göre, belki de farklı kohezyon ve adezyon kuvvetlerinin varlığının kaçınılmaz olduğunu söyleyebiliriz; el altında hücre tiplerinin ayrışması ve tabaka oluşumu gibi mekanik süreçler de var. Doku kütlelerinin mekanik deformasyonuyla iki boyutlu dokularda ortaya çıkması beklenen katlanma ve pililer oluşturma örüntülerinin bazı boyutları açısından da bunu söyleyebiliriz.

Yeni hücre tiplerinin indüklenmesi ve uzayda bu hücre tiplerinin basit düzenlenişi de el altında olabilir. Boole idealleştirmesinde, eğer *gelişigüzel* bir gen değişkeni alt kümesinin hücreler arasına yayılan ürünleri varsa, o zaman bu ürünlerin indükleyici etkileşimler yaratabileceğini, süregiden indükleyici etkileşimler sonucunda yeni hücre tipleri doğurabileceğini ve bir genin aktivitesiyle belli bir hücre dizisinde farklı örüntüler oluşması şeklinde ilkel bir düzen oluşturabileceğini gördük. Bu durumda gen ürünleri yalnızca komşu hücrelere yayılsa bile, bir tür uzaysal düzenin oluşmaya başlaması adeta kaçınılmaz.

Bir takım hücre tipleri oluşturabilen bir genom sistemi ve komşu hücreler arasında daha yeni bazı hücre tiplerinin oluşmasını indükleyen etkileşimler ve moleküllerin birçok hücreye yayılmasına olanak veren difüzyon ya da benzeri süreçler var olduktan sonra, Turing modeller sınıfının hayranlık veren difüzyon dengesizlikleri değilse bile gradyanların oluşması neredeyse kaçınılmaz. Boole idealleştirmesi genlerin yalnızca aktif ya da inaktif olduğu, ürünlerin de yalnızca var ya da ya da yok olduğu bir tabloya imkan veriyor. Tekrar tekrar vurguladığımız gibi, bu karmaşık sistemlerin incelenmesine olanak veren bir idealleştirme ama aynı zamanda adaletsiz bir yaklaşım. Genlerin transkripsiyon aktiviteleri, RNA'nın translasyon aktiviteleri ve enzimlerin katalitik aktiviteleri, bunların hepsi moleküler kontrol girdilerine dereceli yanıtlar veriyorlar; bunun kadar önemli bir başka nokta da, aynı moleküler değişken tarafından kontrol edilen iki farklı gen bu değişkenin farklı konsantrasyonlarına genellikle farklı yanıtlar veriyor. Bütün bunların ortak sonucu, moleküler girdi konsantrasyonunda uzaysal bir gradyan olan bir hücre dizisinde gradyanın tepesindeki hücreler akış yönündeki genleri yüksek düzeyde aktive ederken, akış yönünde daha ilerlerde yalnızca görece daha duyarlı genler aktive edilecektir. Bu basit gözlem birçok hücreyi kapsayan uzaysal gradyanların olduğu her durumda ortaya çıkan gen ifadesi örüntülerinin mesafeyle değiştiğine işaret ediyor. Başka türlü dile getirirsek, muhtemelen dereceli bir "morfogen" kendi

konsantrasyon gradyanına kadar farklı düzeylerde farklı "yorumları" indükleyecektir. Bu tam da eskiden beri gelişim biyologlarının çok sevdiği gradyanlar ve bir dizi eşik değer fikrine denk düşüyor. Bununla birlikte bir başka sonucu daha var: iki boyutlu "çapraz gradyanlar" gibi basit bir şeyden akıp gelen konum süreksizliklerini giderme, duplikasyon ve rejenerasyon gibi niteliklerin hepsi bu genel tablodan türüyor. Uzayda heterojen bir hücre tabakası ve birbirlerine dik düzenleyici moleküllerin lokal monoton gradyanları olduğu sürece, monoton çapraz gradyan bölgelerinin her birinde bildiğimiz örüntü düzenleme nitelikleri hazır demektir. Lokal eşlemeler belki de kolayca yapılabilecektir.

Turing sınıfı modelleri ya da homojen bir hali bozabilen daha genel diğer modelleri bulmak zor mu? Pek zor olmayabilir. Turing modeli kendiliğinden ve çapraz eksitasyon ve inhibisyon yapabilen basit biçimlerin varlığını ve inhibitör difüzyonun daha fazla olmasını gerektiriyor. Bu koşullar temel alındığında, parametre uzayında difüzyon dengesizliklerine yol açan hacimlerin biraz geniş olması beklenecektir. Nitekim, Vastano, Pearson ve arkadaşları (1987) difüzyon katsayıları eşitsiz değil de eşit olan çift kararlı sistemlerde kimyasal örüntülerin oluşabileceğini gösterdiler. Ve bu iki değişkenli modeller homojen durumu bozabilen çok geniş bir sistemler sınıfının en basit üyelerini oluşturuyorlar. Belki de doğrusal analizde iki değişkenli bir sistemle onlarca kimyasal değişkeni olan bir sistem için özünde aynı öz fonksiyonlar dizisi geçerli olduğu için ve her iki durumda bildiğimiz aynı $\lambda = f(k)$ yayılım ilişkisi temel alındığı için sevinmeliyiz. Her bir fonksiyonun parametrelerini yavaşça ayarlayarak sürekli ya da süreksiz deformasyonlarla birbirlerine dönüşebilen, birbiriyle ilişkili bir örüntüler ailesini tanımladığı bu koşullarda uygun Laplace operatörünün ya da diğer operatörlerin öz fonksiyonları, karşımızda gerçekleşmesi mümkün olan biçimlerin temel şemaları olarak beliriyor. Bunun sonucunda da seçilim desteklediği mekanizmaların normal davranışlarıyla kısıtlanıyor.

"Eşleme" ne anlama geliyor? Eşlemelerin neredeyse kaçınılmaz olması da mümkün. Yine *Drosophila*'yı ele alalım. Her bir çekirdekte transkripsiyonu yapılan ayrı ayrı RNA dizilerinin sayısı 15 bin dolaylarında olabilir. Bunların ve diğer moleküler değişkenlerin çoğu onları üreten hücre içinde kalıyor ve yalnızca küçük bir bölümü diğer hücrelere geçiyor. Ayrıca, mekanik deformasyonlar gibi fiziksel kuvvetler de hücreler arasında geçiş yapıyor. Dinamik sistemler bağlamında ele aldığımızda bir doku birbiriyle bağlantılı sıradan ve kısmi diferansiyel denklemlerden oluşan bir sistem. Hücre içinde kapalı kalan değişkenler sistemin "sıradan diferansiyel denklemler" kısmını oluştururken, hücreler arasında geçiş yapabilen değişkenler de "kısmi diferansiyel denklemler" bileşenini oluşturuyor. Bu durumda kısmi diferansiyel denklemler bölümünün uzayda homojen olmayan davranışı dokudaki konum bilgisini veriyor. Bu durumda tek tek hücrelerin aktığı çekiciler, dokudaki yerleri, dolayısıyla da konum bilgisi alanı verildiğinde her bir hücrenin kendi konumuna ilişkin yorumunu oluşturuyor. Hatalı bir benzetmeyle kuantum fiziğindeki dalga–par-

çacık ikiliği çerçevesinde ele alırsak, maternal, boşluk, çift kural ve segment polaritesi transkript örüntüleri gibi uzayda homojen olmayan örüntüler dalgaları, tek tek hücrelerin ulaştığı çekiciler de parçacıkları temsil ediyor. İkilik de aslında genom sisteminin bütününün tek bir bağlantılı sistem oluşturduğuna, bu sistemde çekicilerin hem bir eşleme hem de yorum olduğuna işaret ediyor.

O halde büyüme sürecindeki bir dokunun benzersiz bir davranış göstermek için büyüme sürecine iyi tanımlanmış –belki de küçük– bir halle başlaması, farklılaşma, mitoz, hücre deformasyonu ve matris sekresyonu süreçlerini yöneten, uzayda homojen bir dağılım göstermeyen indükleyici etkenleri oluşturması gerekiyor; bütün bunların sonucunda oluşan uzaya dağılmış bağlantılı dinamik sistem de sonunda uzayda homojen dağılmayan benzersiz bir hale, yani söz konusu dokuya doğru akıyor. Bu durumda, sistem benzersiz bir yorumu olan bir eşleme oluşturuyor. Her bir hücre belli bir işi görüyor ve bu işi gerektiği gibi yerine getiriyor.

Eğer bağlantılı sistemin, her biri uzayda homojen dağılmayan ve her birinin benzersiz bir indükleyici etken dağılımı olan, birbirinden farklı birden çok nihai hale geçme olanağı varsa, o zaman her bir dokunun benzersiz bir eşlemesi olacak ve her biri onu benzersiz bir şekilde yorumlayacaktır.

Ama "eşleme" sözcüğünün bir başka anlamı daha var. İndükleyici maddelerin, konum–bilgisi sinyallerinin ya da ağın dış değişkenlerinin uzaysal dağılımları birbirinin aynı olan her hücrenin önünde iki ayrı çekici olduğunu varsayalım. Bu durumda hücreler aynı konum bilgisini kullanarak, örneğin kanat ya da uzuv oluşturabilirler. Burada "eşleme" kavramı farklı bir anlam kazanıyor ve Wolpert'in (1969, 1971) aynı konum sisteminin birden çok yoruma açık olması fikri karşımıza çıkıyor.

Doğrusal olmayan bağlantılı dinamik sistemlerde böyle düzenli bir davranışa ulaşmak zor mu? Bu sorunun yanıtı bilinmiyor elbette, ama sezgilerim bana böyle bir davranışın belki de çok zor olmadığını söylüyor. Sıradan ve kısmi doğrusal olmayan denklemlerin dinamik sistemleri uzayda homojen dağılım göstermeyen çekicilerle bezenmiş durumda. Uzayda düzen oluşumlarının gerçekleştiği fizik ve kimya alanındaki giderek artan deneyimlerimizin hepsi, parametrelerin biraz kontrol altında olması durumunda özgül uzaysal düzenin oluşmaya başlamasının çoğu zaman mümkün olduğunu gösteriyor. Eşlemeler ve bunların yorumları hiç de zor olmayabilir.

Bir Morfoloji Teorisi Olabilir mi?

Evrim oradan oraya koşturmaya devam ederken, gelecekte organizmalarda oluşacak özellikleri tahmin etmek için temel oluşturacak bir morfoloji teorisine sahip olmayı umabilir miyiz? John Stuart'ın babası olan James Mill'in önüne çıkan ilk ilkelerden yola çıkarak İngiltere'dekine çok benzeyen bir anayasal monarşinin en iyi yönetim biçimi olduğunu savunmasına yol açan hata her neyse,

ona benzer bir entelektüel hataya düşme tehlikesinin farkında olmak gerektiği açık. Gözlemlerimize dayanarak kolayca bunların kaçınılmaz olduğu hatasına düşebiliriz. Bize gereken teori neleri kapsamalı? Kuşkusuz tasarım ilkeleri olması gerekiyor. Seçilim şu ya da bu ölçüde işe yarıyor. Başlangıçta el altında olduğu için bulunduğu, sonra da seçilimle devamlılığını sürdürmüş mekanizmaları gözden geçirmek işe yarayacaktır. Her bir mekanizmanın tek başına oluşturduğu kolay ve zor biçimleri de gözden geçirmek gerekir. Ontogenez birbirinden farklı birkaç ya da birçok gelişim mekanizması arasında kurulan eşgüdümlü bağlantılarla gerçekleşiyor. Entegre mekanizma kombinasyonlarının, seçilimin üzerinde çalışarak ayıklamaya devam edeceği, daha karmaşık ama iyi tanımlanmış bir takım dayanıklı biçimleri kapsayan süper aileleri nasıl doğurduğunu anlamamız gerekiyor. Belki de bu gibi biçimleri morfogramer türleri olarak, yaşam döngülerini de bu gramerler içinde tekrar eden kararlı, özyinelemeli biçimler olarak düşünmeye başlayacağız.

Nihai hedeflerimiz hayli geniş bir alanı kapsıyor, çünkü anlaşıldığı kadarıyla ontogenezin gelişim mekanizmalarını ve bunların evrilme süreçlerini saptamakla yetinmeyip, aynı zamanda evrim teorisini genişletmemiz ve bulduğumuz bu mekanizmaları, bunların nasıl kolay saptanabildiğini ve hangi doğal biçimleri doğurduklarını da kapsamamız gerekiyor. Seçilimin bu normal biçimlerle kısıtlanarak mevcut mekanizmaların kolayca gerçekleştiremeyeceği zor biçimleri nasıl ortaya çıkardığını açıklamak istiyoruz. Öte yandan seçilimin yeni biçimler ailelerine kapı açan yeni mekanizmalar bulma kapasitesini de anlamamız gerekiyor. Yine bu çabanın rastgele sürüklenme ve tarihsel koşullara bağlılık fikirleriyle de bütünleştirilmesi gerekiyor. Biyolojinin fizikten daha zor olduğu açık. Ama böyle geniş kapsamlı hedeflerin bir bakıma biyolojinin fiziğini oluşturduğunu söyleyebiliriz.

ÖZET

Bu bölümde çok önemli ve çok geniş kapsamlı bir konuyu, morfogenez konusunu ele aldık. Morfolojinin hiçbir zaman tek bir konuya sığmayacağı açık. Hatta geniş kapsamıyla tek bir kitaba da sığmayacağı açık. Derin bir morfoloji teorisi haklı olarak rasyonel morfologların biçim yasaları bulma dürtülerinde de ifadesini bulan, organizmaların doğaları gereği içsel bir düzene sahip olduklarına ilişkin klasik sezgileri de hesaba katacaktır. Darwincilik ve evrimcilik, doğal seçilimin ve genetik sürüklenmenin denetimi altında morfolojilerin dallanarak serpilip gelişme süreçleri dikkatlerimizin evrimin temposu ve modu üzerinde odaklanmasına yol açtı. Haklı olarak hangi organizmaların hangi organizmalardan dallandığını, neden böyle olduğunu ve her birinin hangi özelliklerinin seçilim tarafından ustalıkla yoğrulup sürdürülen uyarlanımları yansıttığını bilmek istiyoruz. Konuya böyle indirgemeci bir tarzla yaklaşarak haklı olarak gelişim mekanizmalarını, özgül herhangi bir ontogenezin gerçekleşmesini sağ-

layan genetik etkileşimlerin ve morfogenetik mekanizmaların yolunu açan düzenekleri bulmaya çalışıyoruz. Ama bunları yaparken gördüğümüz biçimlerin, her biri iyi tanımlanmış bir biçimler ailesi doğuran az sayıda temel mekanizmanın ifadeleri olduğundan kuşkulanmaya başlıyoruz. Bundan kuşkulandığınız anda da şu iki temel soruyla karşı karşıya kalmanız kaçınılmaz: Bu temel mekanizmalar neler? Seçilim gördüğümüz biçimleri altta yatan mekanizmaların ürettiği doğal biçimlerden farklılaştırmayı ne ölçüde başarıyor?

Morfogenezin temelinde yatan başlıca birkaç mekanizmayı sıralamaya çalıştım. Bunların her birinin evrim sürecinde bulunup uygulanması hayli kolay gibi görünüyor. Her biri çok güçlü ve ontogenezin düzenli özelliklerini oluşturuyor. Ele aldığımız mekanizmaların başlıcaları şunlar:

- Hücreler arasındaki etkileşimlerle farklılaşmanın indüksiyonu
- Birçok sistemde duplikasyon ve rejenerasyon fenomenlerinde ifadesini bulan konum bilgisi ve uzun dönemli düzen kanıtları
- Birçok organizmada örüntü oluşumunu güvence altına aldığını düşündüğümüz, Turing benzeri duran dalgaların güzel örüntüleri
- Benzer mekanokimyasal modeller
- Yaprak diziliş sistemi (filotaksi) teorileri
- Basit yüzey enerjisi kaygıları temelinde hücre ayrışması teorileri

Bu güncel teorilerin hiçbiri doğru olmayabilir. Ama kavramsal bir soruyla karşılaştırıldığında bu çok daha önemsiz bir mesele. Bu teorilerin her biri, mekanizma parametreleri değiştikçe birbiriyle ilişkili bir biçimler ailesi yontup ortaya çıkaran bir gelişim mekanizmaları sınıfından örnekler sunuyor. Herhangi bir gelişim mekanizmasının yeterince açıklanabildiği her durumda karşımıza bu mekanizma tarafından üretilen bir biçimler ailesi çıkacağını söylemekte hiçbir sakınca yok. Bu türden her mekanizmanın oluşturduğu biçimlerden bazıları çok sayıda parametrenin ince ayarla parametre uzayının daracık bölgelerine sığdırılmasını gerektirecektir. Diğer bazı biçimler parametre uzayının herhangi bir yerinde geniş bir hacim kaplayan parametreler sayesinde doğacak. Aynı ailedeki farklı biçimlerin farklı uyum başarısı değerleri olabileceği için, seçilim uyum başarısı yüksek olan biçimlere ve parametre değerlerine tırmanmaya çalışacak. Bununla birlikte, böyle optimal biçimlerin bütün parametrelerin parametre uzayında ufak hacimler işgal ederek varlığını sürdürmesini gerektirdiği durumlarda, engebeli sahalarda karmaşıklık katastrofu, düz sahalarda da mutasyon/seçilim hatası katastrofu yaşanması beklenebilir. Genellikle seçilimin uyarlanım sürecindeki popülasyonlardan parametre uzayında gelişigüzel konumlanmış ya da hacmi aşırı ölçüde kısıtlı olanlara ulaşması ve onlara tutunması mümkün olamaz. Bu nedenle, gördüğümüz biçimlerin genellikle altta yatan gelişim mekanizmaları tarafından kolayca üretilen biçimler olduğunu pekâlâ varsayabiliriz.

Ontogenez birbiriyle bütünleşmiş çok sayıda gelişim mekanizmasının harekete geçmesiyle ilerliyor. Eğer cüretkar hipotezimiz doğruysa, böyle entegre bir karmaşıklığın basit ortak özellikleri doğurmasını bekleyebiliriz: Morfogenez pekâlâ kırılgan olmayabilir, doğası gereği dayanıklı bir süreç olabilir.

Tek tek mekanizmaların ve entegre mekanizmaların ürettiği doğal biçimleri betimlemek, ontogenezde ifadesini bulan içkin düzeni açıklığa kavuşturmak için atılması gereken ilk ve belki de en önemli adımdı. Güncel morfogenez modelleri ister doğru olsun, ister hatalı, bunlar basit mekanizmalardan geniş bölgelere yayılmış düzen doğabileceği konusunda bizi ikna etmeye yeterli. Bütün bu zaman boyunca seçilimin tek başına mücadele etmediği açık

Sonsöz

Immanuel Kant'ın on sekizinci yüzyıldaki yazılarında organizmalara ilişkin net bazı görüşleri vardı. Organizmaların, parçaları hem araç hem de amaç işlevi gören kendiliğinden örgütlenmiş sistemler olduğunu yazıyordu. Organizmalar bütünün varlığını sürdürmesini sağlayan mekanizmalardı, bütün de parçalara varlıklarını sürdürebilmelerini sağlayan düzenlemeyi sunuyordu. On dokuzuncu yüzyılda, William Paley "Doğal Teoloji" yaklaşımında şu görüşleri savunuyordu: Bir saat bulduğumuzda böyle bir saatin bir saatçi olmaksızın ortaya çıkabileceğini hayal edemeyiz. Organizmalar saatlerden çok daha karmaşık oldukları için, onların kutsal bir organizma imalatçısı olmaksızın ortaya çıkabileceklerini hayal etmek daha da zor. Richard Dawkins'in isabetli sözleriyle Darwin kör bir saatçi önerecekti. Darwin Tanrı vardır savını alaşağı etmişti: Doğa eğreti mekanizmalar üretiyordu.

Birbirlerini besleyerek sıradan insanları ve yargı sistemini etkilemeye devam eden çağdaş yaratılışçılar Darwin'in mirasından rahatsız olmaya devam ediyorlar. Yararları açısından bakıldığında rastgele oldukları izlenimini veren varyasyonlar üzerinde çalışan doğal seçilim, kaotik bir dünyada düzeni sağlayacak zayıf bir kuvvet gibi görünüyor. Ama yaratılışçıların dürtüleri dini yanlış bir alanda tartışmalarıyla sınırlı kalmıyor. Bilim de, gerçekleşenler gerçekleşmesini beklemek için sağlam temellere dayandığımız şeylerdir düşüncesi çerçevesinde bu bakış açısını keşfedip duruyor. Darwin'den devraldığımız miras ne denli güçlü olursa olsun, temellerinde bazı çatlaklar var. Doğal seçilimin üzerinde çalışma ayrıcalığına sahip olduğu düzenin kaynaklarının ne olduğunu anlamıyoruz. Canlı varlıklara ilişkin en derin teorimiz eğreti mekanizmalar soyağacıyla sınırlı kaldığı ve biyoloji önüne gelenleri açıklamakla yetindiği sürece, yaratılışçılık dürtüsünün arkasında kısmen neyin yattığını anlama çabası saygın bir entelektüel motivasyon olan varlığını sürdürecektir.

D'Arcy Thompson'ın ünlü ve zarif kitabı *On Growth and Form* (Büyüme ve Biçim Üzerine) organizmalardaki düzende geçerli nedenlerle ortaya çıkmasını bekleyebileceğimiz boyutlar sayılabilecek özellikleri saptamaya çalışan en iyi çabalardan birini oluşturuyor. Tanıttığı bütün o güzel fenomenler yanında, minimal enerji yüzeylerinden, koordinat sistemlerinde diferansiyel büyümenin fonksiyonu olan dönüşümlere kadar uzanan sorgulamaları, çağdaş biyolojide entelektüel geleneğin cılız damlalarla besleyerek sürdürmeye çalıştığı tükenmeyen bir kaynak olageldi.

Thompson klasik fiziği biyolojiye uyguladı. Bazı biyologların ısrarla fiziğe

imrenmek, biyolojide derin yapılar aramak gibi bir zayıflıkları olduğunu söyleyenler var. Biraz kendinizi frenleyip organizmaların bazı bölümlerinin nasıl çalıştığını gösteren orta derecede teorilerle yetinin deniliyor. Genetik zincirleme olayların nasıl gerçekleştiğini, zarlarda sodyum taşınmasına neyin aracılık ettiğini anlamaya çalışmak gerekiyor bu görüşe göre. Elbette bunları araştırmalıyız, araştırıyoruz ve araştırmaya devam edeceğiz. Ama artık yeni bir fizik doğuyor ve fiziğe imrenmekle suçlanacağımız günler yeniden geldi sanki. Çünkü karmaşık sistemler teorisi gibi bir ad verilmek istenen bir alan beliriyor karşımızda. Bu eğilim önce istatistiksel mekanikten doğdu ama artık kendisini en iyi ifade edebildiği katı hal fiziğine yerleşti. Spin camları gibi birçok temel birimin rastgele seçilmiş ama özgül tarzlarda birbirleriyle etkileşime girdiği çok düzensiz sistemlerle yürütülen çalışmalar, kaotik sistemlerde çarpıcı bazı düzenli nitelikler ortaya çıkabileceğine işaret ediyor. Nitekim, bir sıvının laminer akıştan türbülansa geçişinin temelinde bile gizli bir düzen olabileceğini görüyoruz. Kısacası, artık fizik çok karmaşık sistemlerde bile şaşırtıcı bir düzen olabileceğini ortaya koyan yolları keşfetmeye çalışıyor. Bütün bu gelişmelere kafa yoran bir biyoloğun, cansız sistemlerdeki düzenin kökeni karşısında canlı sistemlerdeki düzenin kökenlerine de yeni bir gözle bakmak gerektiğini düşünmekten kendisini alıkoyması mümkün değil.

Bu kitap Thompson'ın geleneğini günümüzde fiziğin bazı bölümlerine canlılık katan bir yaklaşımla devam ettirme yönünde bir çaba. Düzenin kökenini karmaşık sistemlerin ortak niteliklerinde arıyor. Kitapta tartışılan bu nitelikler, yaşamın kökeniyle yeterince karmaşık katalist polimer kümelerinde ve organik molekül kümelerinde karşımıza çıkan otokatalitik metabolizma arasındaki bağlantıdan, işlevsel entegrasyonun gramer modellerine, genom düzenleyici sistemlerdeki düzenli dinamiklerin kökenini moleküler etkileşimlerin özgüllüğüyle, dolayısıyla da sibernetik sistemlerdeki bağlantısallıkla ilişkilendiren modellere ve çokhücreli sistemlerde tek tek hücre ürünleri komşulara ulaşabildiği zaman doğan uzaysal entegrasyonun kökenine kadar geniş bir alanı kapsıyor.

Fizikten farklı olarak biyoloji doğal seçilimin alanı. Düzenin kökenini karmaşık sistemlerin doğasındaki niteliklerde görmeye başlıyorsak, o zaman bu tür kendi kendini düzenleyen niteliklerle seçilimin eylemleri arasındaki karşılıklı etkileşimleri de anlamamız gerekiyor. Yeterli bir teorinin ana hatları bile oluşmadı henüz, ama yaşamı açıklayan teorimizin gerektiği gibi evrilebilmesi için bu farklı kavramsal dünyalar arasında uygun köprülerin kurulması gerekiyor.

Dolayısıyla bu kitapta seçilimle kendiliğinden örgütlenme arasındaki etkileşimlerin ayırt edici özelliklerini belirleme yönünde adım atmaya çalıştım. Evrim büyük ölçüde, her eylemcinin sahası diğer eylemcilerin hareketleriyle deforme olan bağlantılı bir ekosistemde birlikte evrilen türlerin her birinde yaşanan karmaşık bir kombinatoryal optimizasyon süreci. Her bir organizma-

da birbiriyle çelişen kısıtlamalar çok sayıda tepe, yamaç ve vadiyle bezenmiş engebeli bir uyumluluk sahası doğuruyor. Bu durumda seçilim farklı iki büyük kısıtlamayla karşı karşıya kalıyor. Birinci kısıtlama seçilimin üzerinde çalıştığı uyumluluk sahasının yapısıyla ilgili; seçilimin etkisi altındaki organizmaların karmaşıklık düzeyi arttıkça, birçok sahada erişilebilen optimum düzeyler giderek düşüyor ve seçilimin üzerinde çalıştığı sistemler sınıfının ortalama niteliklerine yaklaşıyor. İkincisi, her sahada bir mutasyon–seçilim dengesi kuruluyor; karmaşıklık düzeyi artarken bir noktadan sonra seçilim uyarlanım sürecindeki popülasyonu sahanın yüksek tepelerinde tutamıyor ve artık popülasyon altta yatan sistemler sınıfının ortalama niteliklerine doğru inişe geçiyor. Her iki kısıtlama da yeterince karmaşık sistemlerde gözlemlenen düzenin, büyük ölçüde, seçilimin etkisi altındaki sistemler sınıfında kendiliğinden var olan düzen olduğunu düşündürüyor. Bu durumda cüretkar bir görüş öne sürüyorum ve organizmalarda gözlemlenen düzenin büyük bir bölümünün işte tam da bizi oluşturan sistemlerin kendiliğinden düzeninden kaynaklandığını ileri sürüyorum. Bu güzel ve zarif bir düzen ve biyolojiye hükmeden kalıcı bir yasa izlenimi doğuruyor. Evrim "havada kapılan şanstan" ibaret değil. Deneme sınamayla bir araya gelmiş eğreti mekanizmalardan da ibaret değil. Seçilim tarafından onurlandırılan ve bilenerek sivriltilen, kendiliğinden beliren bir düzen.

Kitapta ele alınan konuların yeterince irdelenemediğini söylerken bu lafın gelişi bir özür değil. Bunlar çok geniş yeni konular ve henüz bütünüyle dillendirilemedi. Yine de kışkırtıcı bir alan. Karmaşık sistemlerin kendiliğinden düzen sergilediği her yerde seçilimin önünde üzerinde çalışacağı bir düzen oluyor. Ortaya çıkan uyumluluk sahasının engebeli olduğu her yerde seçilim kısıtlanıyor ve kendiliğinden beliren düzenli niteliklerden kaçınmaya fırsat verecek araçlar olmadığı için bu nitelikler var olmaya devam ediyor. Bu nitelikler, onları keşfetmek için harcadığımız çabalara değecek gerçek biyolojik evrenseller olabilir. Kaldı ki, seçilimin üzerinde çalıştığı varlıkların arayış yaptıkları sahaların ayırt edici niteliklerini daha ileri götürmek ve her bir varlığın kendi dünyasında inşa ettiği içsel modelin ayırt edici niteliklerini geliştirmek için onları kalıba sokabileceğini, böylece bu sistemlerin birlikte uyarlanımını kolaylaştıracağını umuyoruz. O zaman da karmaşık sistemlerin yeterli bağıntılar kurulmuş sahalara adapte olmalarına izin veren inşa yasalarını ve sahalar arasındaki bağlantıların nasıl evrildiğini anlamaya çalışmamız gerekiyor. Kısacası, evrilebilme kapasitesinin kendisi de evrime tabi ve yasalarla düzenlenen kendi özellikleri olabilir. Uyarlanımı mümkün kılan inşa ilkeleri de kendiliğinden beliren evrenseller. Nitekim, kaosun eşiğine uyarlanım da bu inşa ilkesi adaylarında biri.

Bütün bunlar biyolojinin, yaşam adını verdiğimiz dallanan nehirde akan bildiğimiz bütün organizmalarda gördüğümüz ve böyle bir nehrin her tekrarlanışında yeniden görmeyi umacağımız temel özellikleri açıklamayı hedeflemesi gerektiğini gösteriyor. Benim gibi günün birinde böyle bir entelektüel

görevin başarılabileceğini varsaymak da, başka şeyler yanında, sessiz bir tutkuyla her bir hücredeki moleküler trafiğin altında, yaşamın her belirişinde yeniden ifade edilecek temel düzen ilkelerinin kaynaştığından kuşkulanmak anlamına geliyor.

Kaynakça

Aarts, E. ve van Laarhoven, P. (1985). Statistical cooling: A general approach to combinatorial optimization problems. *Phillips J. Res.* **40**: 193.

Abramowitz, M., ve Stegun, I. A. (1972). *Handbook of Mathematical Functions.* Government Printing office, Washington, D.C.

Adams, J . M., Harris, A. W., Pinkert, C. A., Corcoran, L. M., Alexander, W. S., Cory, S., Palmiter, R. D. ve Brinster, R. L. (1985). The c-*myc* oncogene driven by immunoglobulin enhancers induces lymphoid malignancy in transgenic mice. *Nature* **318**:533.

Agrell, I. (1964). Natural division synchrony and mitotic gradients in metazoan tissues. *Synchrony in Cell Division and Growth* (E. Zeuthen, ed.). Wiley-Interscience, New York.

Akam M. (1987). The molecular basis for metameric patterns in the *Drosophila* embryo. *Development* **101**:1.

Alberch, P. (1980). Ontogenesis and morphological diversification. *Am. Zool.* **20**:653.

Alberch, P. (1981). Convergence and parallelism in foot morphology in the neotropical salamander *Bolitoglossa. Evolution* **35**:84.

Alberch, P. (1982). Developmental constraints in evolutionary processes. *Evolution and Development* (J. T. Bonner, ed.). Springer-Verlag, Berlin.

Alberch, P. ve Alberch, J. (1981). Heterochronic mechanisms of morphological diversification and evolutionary change in the neotropical salamander *Bolitoglossa occidentalis. J. Morph.* **167**:249.

Alberch, P. ve Gale, E. (1983). Size dependence during the development of the amphibian foot: Colchicine-induced digital loss and reduction. *J. Embryol. Exp. Morph.* **76**:177.

Alberch, P., Gould, S. J., Oster, G. F. ve Wake, D. B. (1979). Size and shape in ontogeny and phylogeny. *Paleobiology* **5**:296.

Alberts, A., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. ve Watson, J. D. (1983). *Molecular Biology of the Cell.* Garland, New York.

Albery, W. J. ve Knowles, J . R. (1976). Evolution of enzyme function and the development of catalytic efficiency. *Biochemistry* **15**:5631.

Aleksander, I. (1973). Random logic nets: Stability and adaptation. *Int. J. Man/Machine Studies* **5**:115.

Allen, D., Simon, T., Sablitzky, F., Rajewsky, K. ve Cumano, A. (1988). Antibody engineering for the analysis of affinity maturation of an anti-hapten response. *EMBO J.* **7**:1995.

Allen, M. K. ve Yanofsky, C. (1963). A biochemical and genetic study of reversion with the A-gene A-protein system of *Escherichia coli* tryptophan synthetase. *Genetics* **48**:1065.

Allison, D. S. ve Schatz, G. (1986). Artificial mitochondrial presequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:9011.

Amara, S. G., Jonas, V., Rosenfeld, M. G., Ong, E. S. ve Evans, R. M. (1982). Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* **298**:240.

Amitrano, C., Peliti, L. ve Saber, M. (1991). A spin-glass model of evolution I: Molecular evolution on rugged landscapes: Proteins, RNA ve the immune system. *Molecular Evolution on Rugged Landscapes: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (S. A. Kauffman ve A. S. Perelson, ed.), cilt. 9. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Anderson, K. ve Nusslein-Volhard, C. (1984). Genetic analysis of dorsal-ventral embryonic pattern in *Drosophila. Pattern Formation* (G. M. Malacinski ve S. W. Bryant, ed.). Macmillan, New York.

Anderson, P. W. (1983). Suggested model for prebiotic evolution: The use of chaos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**:3386.

Anderson, P. W. (1985). Spin glass Hamiltonians: A bridge between biology, statistical mechanics, and computer science. *Emerging Synthesis in Science: Proceedings of the Founding Workshops of the Santa Fe Institute* (D. Pines, ed.). Santa Fe Institute, Santa Fe, N.M.

Andrews, R. C. (1921). A remarkable case of external hind limbs in a humpback whale. *Am. Mus. Novitates* **9**:1.

Ansari, A., Berendzen, J., Bowne, S. F., Frauenfelder, H., Iben, I.E.T., Sauke, T. B., Shyamsunder, E. ve Young, R. D. (1985). Protein states and protein quakes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**:5000.

Appel, T. (1987). *The Cuvier-Geoflroy Debate: French Biology in the Decades Before Darwin.* Oxford University Press, Oxford.

Apter, M. J. (1966). *Cybernetics and Development.* Pergamon Press, Oxford.

Archer, R. (1971). The neurohypophyseal hormones: An example of molecular evolution. *Molecular Evolution* (E. Schoffeniels, ed.), cilt 2. North Holland, Amsterdam.

Arcuri, P. ve Murray, J . D. (1986). Pattern sensitivity to boundary and initial conditions in reaction-diffusion models. *J. Math. Biol.* **22**:141.

Argyle, E. (1980). A similarity ring for amino acids based on their evolutionary substitution rates. *Origins of Life* **10**:357.

Arthur, C. G., Weide, C. M., Vincent, W. S. ve Goldstein, E. S. (1979). mRNA sequence diversity during early embryogenesis in *Drosophila melanogaster. Exp. Cell Res.* **121**:87.

Ashburner, M. (1970). Puffing patterns in *Drosophila melanogaster* and related species. *Developmental Studies on Giant Chromosomes: Results and Problems in Cell Differentiation* (W. Beerman, ed.), cilt 4. Springer, New York.

Ashburner, M. (1972). Patterns of puffing activity in the salivary glands of *Drosophila*: VI. Induction by ecdysone in salivary glands of *D. melanogaster* cultured *in vitro. Chromosoma* **38**:255.

Ashburner, M. (1974). Sequential gene activation by ecdysone in polytene chromosomes of *Drosophila melanogaster*: II. Effects of inhibitors of protein synthesis. *Dev. Biol.* **39**:141.

Ashburner, M. ve Berendes, H. D. (1978). Puffing of polytene chromosomes. *The Genetics and Biology of Drosophila* (M. Ashburner ve T.R.F. Wright, ed.), cilt 2B. Academic Press, New York.

Ashburner, M., Chihara, C., Meltzer, P. ve Richards, G. (1974). Temporal control of puffing activity in polytene chromosomes. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 38. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Ashby, W. R. (1960). *Design for a Brain*, 2. baskı. Wiley, New York.

Atassi, M. (1980). Precise determination of protein antigenic structures has revealed the molecular immune recognition of proteins and provided a prototype for

synthetic mimicking of other protein binding sites. *Mol. and Cell Biol.* 32:21.

Atlan, H., Fogelman-Soulie, F., Salomon, J. ve Weisbuch, G. (1981). Random boolean networks. *Cybernetics and Systems* 12:103.

Axel, R., Feigelson, P. ve Shultz, B. (1976). Analysis of the complexity and diversity of mRNA from chicken liver and oviduct. *Cell* 7:247.

Axelrod, R. (1984). *The Evolution of Cooperation.* Basic Books, New York.

Axelrod, R. (1987). The evolution of strategies in the iterated prisoner's dilemma. *Genetic Algorithms and Simulated Annealing* (L. Davis, ed.). Morgan Kaufmann, Los Altos, Calif.

Babcock, A. K. (1976). Logical probability models and representation theorems on the stable dynamics of the genetic net. Doktora tezi., State University of New York, Buffalo.

Babloyantz, A. ve Hiernaux, J. (1975). Models for cell differentiation and generation of polarity in diffusion-governed morphogenetic fields. *Bull. Math. Biol.* 37:637.

Bachmann, P. A., Luisi, P. L. ve Lang, J. (1992). Auto catalytic self-replicating micelles as models for prebiotic structures. *Nature* 357:57.

Bagley, R. J . (1991). The functional self-organization of autocatalytic networks in a model of the evolution of biogenesis. Doktora tezi., University of California, San Diego.

Bagley, R. J., Farmer, J. D. ve Fontana, W. (1992). Evolution of a metabolism. *Artificial Life II: A Proceedings Volume in the Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (C. G. Langton, J . D. Farmer, S. Rasmussen ve C. Taylor, ed.), cilt 10. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Bagley, R. J ., Farmer, J. D., Kauffman, S. A., Packard, N. H., Perelson, A. S. ve Stadnyk, I. M. (1989). Modeling adaptive biological systems. *Biosystems.*

Bak, P., Tang, C. ve Wiesenfeld, K. (1988). Self-organized criticality. *Phys. Rev. A* 38:364.

Baker, A. ve Schatz, G. (1987). Sequences from a prokaryotic genome or the mouse dihydrofolate reductase gene can restore the import of a truncated precursor protein into yeast mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:31 17.

Baker, B., Nagoshi, R. N. ve Burtin, K. C. (1987). Molecular genetic aspects of sex determination in *Drosophila. BioEssays* 6:66.

Baker, W. M. (1978). A clonal analysis reveals early developmental restrictions in the *Drosophila* head. *Dev. Biol.* 62:447.

Baldwin, H. H. ve Rusch, A. P. (1965). The chemistry of differentiation in lower organisms. *Ann. Rev. Biochem.* 34:565.

Bambach, R. K. (1985). Classes and adaptive variety: The ecology of diversification in marine faunas through the Phanerozoic. *Phanerozoic Diversity Patterns: Profiles in Macroevolution* (J. W. Valentine, ed.). Princeton University Press, Princeton, N.J.

Bantle, J. A. ve Hahn, W. E. (1976). Complexity and characterization of polyadenylated RNA in the mouse brain. *Cell* 8:1 39.

Barbas, C. F., Bain, J. D., Hockstra, D. M. ve Lerner, R. A. (1992). Semisynthetic combinatorial antibody libraries: A chemical solution to the diversity problem. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4457.

Bars, S., Green, R. ve Wells, J. A. (1990). Hormone phage: An enrichment method for variant protein with altered binding properties. *Protein* 8:309.

Bartlett, P. A., Marlowe, C. K., Giannousis, P. P. ve Hanson, J. E. (1987). Phosphorus-containing peptide analogs as peptidase inhibitors. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Bateson, W. (1894). *Materials for the Study of Variation.* Cambridge University Press, Cambridge.

Becker, H. J. (1959). Die puffs der speicheldrusenchromosomen von *Drosophila melanogaster*. I. Beobachtungen zum verhalten des puffmusters in normalstamm und bei zwei mutanten, *Giant*-und lethal-*Giant* larvae. *Chromosoma* **10**:654.

Becker, H. J. (1978). Mitotic recombination and position effect variegation. *Genetic Mosaics and Cell Differentiation* (W. Gehring, ed.). Springer, New York.

Bedard, P-A. ve Brandhorst, B. P. (1983). Patterns of protein synthesis and metabolism during sea urchin embryogenesis. *Dev. Biol.* **96**:74.

Bedian, V. (1982). The possible role of assignment catalysts in the origin of the genetic code. *Origins of Life* **12**:181.

Bedian, V., Oliver, C. E., McCoon, P. ve Kauffman, S. A. (1986). A cell surface differentiation antigen of *Drosophila*. *Dev. Biol.* **115**:105.

Been, M. D., Barfod, J. M., Burke, J. M., Price, J. V., Tanner, N. K., Zaug, A. J. ve Cech, T. R. (1987). Structures involved in Tetrahymena rRNA self-splicing and RNA enzyme activity. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Beerman, W. (1952). Chromomeren konstanz und spezifische modifikationen der chromosomenstruktur in der entwicklung und organdifferenzierung von Chironomous tentans. *Chromosoma* **5**:139.

Behmoaras, T., Toulme, J. J. ve Helene, C. (1981a). A tryptophan-containing peptide recognizes and cleaves DNA at apurinic sites. *Nature* **292**:858.

Behmoaras, T., Toulme, J. J. ve Helene, C. (1981b). Specific recognition of apurinic sites in DNA by a tryptophan-containing peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**:926.

Bell, G. (1970). Mathematical model of clonal selection and antibody production. *J. Theoret. Biol.* **29**:191.

Bell, G. (1971). Mathematical model of clonal selection and antibody production II. *J. Theoret. Biol.* **33**:339.

Benner, S. A., Allemann, R. K., Ellington, A. D., Ge, L., Glasfeld, A., Leanz, G. F., Krauch, T., MacPherson, L. J., Moroney, S., Piccirilli, J. A. ve Weinhold, E. (1987). Natural selection, protein engineering, and the last riborganism: Rational model building in biochemistry. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Bennett, D. (1975). The T-locus of the mouse. *Cell* **6**:441.

Benton, W. D. ve Davis, R. W. (1977). Screening lambda-gt recombinant clones by hybridization to single plaques in situ. *Science* **196**:180.

Berek, C., Griffiths, G. M. ve Milstein, C. (1985). Molecular events during maturation of the immune response to oxazolone. *Nature* **316**:412.

Berek, C., Jarvis, J. M. ve Milstein, C. (1987). Activation of memory and virgin b cell clones in hyperimmune animals. *Eur. J. Immunol.* **17**:1121.

Berendes, H. D. (1966). Gene activities in the malphigian tubules of *Drosophila hydei* at different developmental stages. *J. Exp. Zool.* **162**:209.

Berg, D. E. (1980). Control of gene expression by a mobile recombinational switch. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **77**:4880.

Berge, C. (1962). *The Theory of Graphs and Its Applications*. Methusena, Londra.

Betz, J. L., Brown, P. R., Smyth, M. J. ve Clarke, P. H. (1974). Evolution in action. *Nature* **247**:261.

Bialock, J. E. ve Bost, K. L. (1986). Binding of peptides that are specified by complementary RNAs. *Biochem. J.* **234**:679.

Bialock, J. E. ve Smith, E. M. (1984). Hydropathic anti-complementarity of amino acids based on the genetic codes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **121**:203.

Biebricher, C. K. (1987). Replication and evolution of short-chained RNA species replicated by B replicase. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Biebricher, C. ve Eigen, M. (1988). *RNA Genetics* (E. Domingo, P. Ahlquist ve J. Holland, ed.), cilt 1. CRC Press, Boca Raton, Fla.

Bienenstock, E., Fogelman-Soulie, F. ve Weisbuch, G., ed. (1986). *Disordered Systems and Biological Organization.* Seri F*: Computer and Systems Sciences*, cilt 20. Springer, New York.

Binder, K. ve Young, A. (1986). Spin-glasses: Experimental facts, theoretical concepts and open questions. *Rev. Mod. Phys.* **54**:801.

Bishop, J . O. (1974). The gene numbers game. *Cell* **2**:81.

Bluestone, J. A., Sharrow, S. O., Epstein, S. L., Ozato, K. ve Sachs, D. H. (1981). Induction of anti-H-2 antibodies in the absence of alloantigen exposure by *in vivo* administration of anti-idiotype. *Nature* **219**:233.

Bodner, M. ve Karin, M. (1987). A pituitary-specific trans-acting factor can stimulate transcription from the growth hormone promoter in extracts of non-expressing cells. *Cell* **50**:267.

Boggs, R. T., Gregor, P., Idriss, S., Belote, J. M. ve McKeown, M. (1987). Regulation of sexual differentiation in D. melanogaster via alternative splicing of RNA from the transformer gene. *Cell* **50**:739.

Bohn, H. (1972). The origin of the epidermis in the supernumerary regenerates of triple legs in cockroaches (*Blattaria*). *J. Embryol. Exp. Morph.* **28**:185.

Bonner, J . T. (1958). *The Evolution of Development.* Cambridge University Press, Cambridge.

Bonner, J . T. ve Pardue, M. L. (1977). Ecdysone-stimulted RNA synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: Assay by in situ hybridization. *Cell* **12**:219.

Borradaile, L. A., Potts, F. A., Eastham, L.E.S. ve Saunders, J.T. (1958). *The Invertebrata*, 3. baskı. Cambridge University Press, Cambridge.

Borstnik, B., Pumpernik, D. ve Hofacker, G. L. (1987). Point mutations as an optimal search process in biological evolution. *J. Theoret. Biol.* **125**:249.

Bost, K. L., Smith, E. M. ve Bialock, E. J. (1985a). Similarity between the corticotropin (ACTH) receptor and a peptide encoded by an RNA that is complementary to ACTH mRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**:1372.

Bost, K. L., Smith, E. M. ve Bialock, J. E. (1985b). Regions of complementarity between the messenger RNAs for epidermal growth factor, transferrin, interleukin-2 and their respective receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **128**:1373.

Bothwell, A.L.M., Paskind, M., Reth, M., Imanishi-Kari, T., Rajewsky, K. ve Baltimore, D. (1982). Somatic variants of murine immunoglobulin lambda light chains. *Nature* **298**:380.

Boulet, A. M., Erwin, C. R. ve Rutter, W. J. (1986). *Cell*-specific enhancers in the rat exocrine pancreas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:3599.

Bownes, M. (1975). A photographic study of development in the living embryo of *Drosophila melanogaster*. *J. Embryol. Exp. Morph.* 33:789.

Bownes, M. ve Sang, J. H. (1974a). Experimental manipulations of early *Drosophila* embryos: I. Adult and embryonic defects resulting from microcautery at nuclear multiplication and blastoderm stages. *J. Embryol. Exp. Morph.* **32**:253.

Bownes, M. ve Sang, J. H. (1974b). Experimental manipulation of early *Drosophila*

embryos: II. Adult and embryological defects resulting from the removal of blastoderm cells by pricking. *J. Embryol. Exp. Morph.* **32**:273.

Brady, R. M. (1986). Optimization strategies gleaned from biological evolution. *Nature* **317**:804.

Brandhorst, B. P. (1976). Two-dimensional gel patterns of protein synthesis before and after fertilization of sea urchin eggs. *Dev. Biol.* **52**:310.

Braun, A. C. (1968). *The Stability of the Differentiated State*. Springer, New York.

Braun, A. C. (1969). *The Cancer Problem*. Columbia University Press, New York.

Breckenridge, R. J. (1991). Molecular recognition: Models for drug design. *Experientia* **47**:1148.

Breiman, L. (1968). *Probability*. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Breitbart, R. E., Andreadis, A. ve Nadal-Ginard, B. (1987). Alternative splicing: A ubiquitous mechanism for the generation of multiple protein isoforms from single genes. *Ann. Rev. Biochem.* **56**:467.

Breslow, R. (1987). Artificial enzymes. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Bretscher, M. S. (1968). How repressor molecules function. *Nature* **217**:509.

Britten, R. J. ve Davidson, E. H. (1969). Gene regulation for higher cells: A theory. *Science* **165**:349.

Britten, R. J. ve Kohne, D. E. (1968). Repeated sequences in DNA. *Science* **161**:529.

Britten, R. J. ve Kohne, D. E. (1970). Repeated segments of DNA. *Sci. Am.* **222**:24.

Browder, L. W. (1984). *Developmental Biology*. Saunders, Philadelphia.

Brower, D. L., Piovant, M. ve Reger, L. A. (1985). Developmental analysis of *Drosophila* position-specific antigens. *Dev. Biol.* **108**:120.

Brown, D. D. (1981). Gene expression in eukaryotes. *Science* **211**:667.

Brown, D. D. ve Dawid, I. B. (1968). Specific gene amplification in oocytes. *Science* **160**:272.

Bruck, C., Co, M. S., Slaoui, M., Gaulton, G. N., Smith, T., Fields, B. N., Mullins, J. I. ve Greene, M. I. (1986). Nucleic acid sequence of an internal image-bearing monoclonal antiidiotype and its comparison to the sequence of the external antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:6578.

Bryant, P. J. (1975). Pattern formation in the imaginal wing disc of *Drosophila melanogaster*: Fate map, regeneration and duplication. *J. Exp. Biol.* **193**:49.

Bryant, P. J. (1978). Pattern formation, growth control and cell interactions in *Drosophila* imaginal discs. Determinants of Spatial Organization (S. Subtelny ve I. R. Konigsberg, ed.). Academic Press, New York.

Bryant, S. W., French, V. ve Bryant, P. (1980). Distal regeneration and symmetry. *Science* **212**:993.

Bryant, S. W. ve Iten, L. E. (1976). Supernumerary limbs in amphibians: Experimental production in *Notophthalmus viridescens* and a new interpretation of their formation. *Dev. Biol.* **50**:212.

Bryngelson, J. D. (1988). Glassy models of protein folding. Doktora tezi., University of Illinois, Urbana-Champaign.

Bryngelson, J. D. ve Wolynes, P. G. (1987). Spin glasses and the statistical mechanics of protein folding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**:7524.

Bull, A. L. (1966). Bicaudal, a genetic factor which affects the polarity of the embryo in *Drosophila melanogaster*. *J. Exp. Zool.* **161**:221.

Bulliere, D. (1970). Interpretation des regenerats multiples chez les insectes. *J. Embryol. Exp. Morph.* **23**:337.

Bunow, B., Kernevez, P., Joly, G. ve Thomas, D. (1980). Pattern formation by reaction-diffusion instabilities: Application to morphogenesis in *Drosophila*. *J. Theoret Biol.* **84**:629.

Burch, J . B. ve Weintraub, H. (1983). Temporal order of chromatin structural changes associated with activation of the major chicken vitellogenin gene. *Cell* 33:65.

Burnet, M. (1959). *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Cambridge University Press, Cambridge.

Burnette, W. N. (1981). "Western blotting": Electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gels to unmodified nitrocellulose and radiographic detection with antibody and radioiodinated protein A. *Anal. Biochem.* **112**:195.

Burstein, C., Cohn, M., Kepes, A. ve Monod, J . (1965). Role du lactose et de ses produits metaboliques dans l'induction de l'operon lactose chez *Escherichia coli*. *Biochim. Biophys. Acta* **95**:634.

Bush, G. L. (1981). Stasipatric speciation and rapid evolution in animals. *Evolution and Speciation: Essays in Honor of M.J.D. White* (W. R. Ashby ve D. S. Woodruff, ed.). Cambridge University Press, Cambridge.

Bush, G. L., Case, S. M., Wilson, A. C. ve Patton, J. L. (1977). Rapid speciation and chromosomal evolution in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**:3942.

Buss, L. (1987). *Evolution of Individuality*. Princeton University Press, Princeton, N.J.

Buzayan, J . M., Gerlach, W. L. ve Bruening, G. (1986). Nonenzymatic cleavage and ligation of RNAs complementary to a plant virus satellite RNA. *Nature* **323**:349.

Buzin, C. H. ve Seacof, L. (1981). Developmental modulation of protein synthesis in *Drosophila* primary embryonic cell cultures. *Dev. Genet.* **2**:237.

Byrne, G. ve Cox, E. C. (1986). Spatial patterning in *Polysphondylium*: Monoclonal antibodies specific for whorl prepatterns. *Dev. Biol.* **117**:442.

Byrne, G. ve Cox, E. C. (1987). Genesis of a spatial pattern in the cellular slime mold *Polysphondylium pallildum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**:4140.

Cairns-Smith, A. G. (1982). *Genetic Takeover and the Mineral Origins of Life*. Cambridge University Press, Cambridge.

Calvin, M. (1969). *Chemical Evolution*. Oxford University Press, New York.

Cambou, B. ve Klibanov, A. M. (1984). Unusual catalytic properties of usual enzymes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **434**.

Cameron, J. R., Loh, E. Y. ve Davis, R. W. (1979). Evidence for transposition of dispersed repetitive DNA families in yeast. *Cell* **16**:739.

Campbell, J . H. (1982). *Perspectives on Evolution* (R. Milkman, ed.). Sinauer, Sunderland, Mass.

Campbell, J. H. (1985). An organizational interpretation of evolution. *Evolution at a Crossroads* (D. J. Depew ve B. H. Weber, ed.). MIT Press, Cambridge, Mass.

Cancro, M. P., Gerhard, W. ve Klinman, N. H. (1978). The diversity of the influenza-specific primary b-cell repertoire in Balb/c mice. J. Exp. Med. 147:776.

Capdevila, M. P. ve Garcia-Bellido, A. (1974). A development and genetic analysis of *bithorax* phenocopies in *Drosophila*. *Nature* 250:500.

Carrell, R. W., Pemberton, P. A. ve Boswell, D. R. (1987). The serpins: Evolution and adaptation in a family of protease inhibitors. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Carroll, S. B. ve Scott, M. P. (1986). Zygotically active genes that affect the spatial expression of the *fushi-tarazu* segmentation gene during early *Drosophila* embryogenesis. *Cell* **45**:113.

Cassier, E. (1950). *The Problem of Knowledge.* Yale University Press, New Haven, Conn.
Cavadore, J. C. (1971). Polycondensation d'alpha-amino acids en milieu aqueux. Doktora tezi., Université des Sciences et Techniques du Languedoc Academie de Montepellier.
Cavalier-Smith, T. (1987). The origin of cells: A symbiosis between genes, catalysts and membranes. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.
Cavender, J . A. (1977). Kauffman's square root law: Possible correlations. *J. Theoret. Biol.* **65**:791.
Cavener, D. R. (1987). Combinatorial control of structural genes in *Drosophila*: Solutions that work for the animal. *BioEssays* **7**:103.
Cech, T. R., (1986a). The generality of self-splicing RNA: Relationship to nuclear RNA splicing. *Cell* **44**:207.
Cech, T. R., (1986b). A model for the RNA-catalyzed replication of RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:4360.
Cech, T. R. (19860). RNA as an enzyme. *Sci. Am.* **255**:64.
Cech, T. R. (1987). The chemistry of self-splicing RNA and RNA enzymes. *Science* **236**:1532.
Chaleff, D. T. ve Fink, G. R. (1980). Genetic events associated with an insertion mutation in yeast. *Cell* **21**:227.
Chalfie, M., Horovitz, H. R. ve Sulston, J. E. (1981). Mutations that lead to reiterations in the cell lineages of *C. elegans*. *Cell* **24**:59.
Chan, L. N. ve Gehring, W. (1971). Determination of blastoderm cells in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68**:2217.
Chang, C.-Y. ve Kohler, H. (1986). A novel chimeric antibody with circular network characteristics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **475**:114.
Chao, A. T. ve Guild, G. M. (1986). Molecular analysis of the ecdysterone-inducible 2B5 "early" puff in *Drosphila melanogaster*. *EMBO J.* **5**:143.
Chaplin, M. P. ve Bucke, C. (1990). *Enzyme Technology*. Cambridge University Press, Cambridge.
Charbit, A., Boulain, J. C., Ryter, A. ve Hofnung, M. (1986). Probing the topology of a bacterial membrane protein by genetic insertion of a foreign epitope: Expression at the cell surface. *EMBO J.* **5**:3029.
Charlesworth, B., Lande, R. ve Slatkin, M. (1982). A neo-Darwinian commentary on macroevolution. *Evolution* **36**:474.
Chen, C. B., Inoue, T. ve Orgel, L. E. (1985). Template-directed synthesis on oligodeoxycytidylate and polydeoxycytidylate templates. *J. Mol. Biol.* **181**:271.
Chikarraishi, D. M., Deeb, S. S. ve Sueoka, N. (1978). Sequence complexity of nuclear RNAs in adult rat tissues. *Cell* **13**:111.
Childs, J., Villanueva, K., Barrick, D., Schneider, T. D., Stormo, G., Gold, L., Leitner, M., and Caruthers, M. (1985). Ribosome binding site sequences and function. *UCLA Symp. Mol. Biol.* **30**:341.
Chovnick, A., Gelbart, W., McCarron, M., Osmond, B., Candido, E.P.M. ve Baillie, D. L. (1976). Organization of the rosy locus in *Drosophila melanogaster*: Evidence for a control element adjacent to the xanthine dehydrogenase structural element. *Genetics* 84:233.
Christensen, H. ve Pain, R. H. (1991). Molten globule intermediates and protein folding. *Eur. Biophys. J.* **19**:221.
Church, A. H. (1904). *On the Relation of Phyllotaxis to Mechanical Laws.* Williams and Nargate, Londra.

Clark, S. H., Huppi, K., Ruezinsky, D., Staudt, L., Gerhard, W. ve Weigert, M. (1985). Inter– and intraclonal diversity in the antibody response to influenza hemagglutinin. *J. Exp. Med.* **161**:687.

Clarke, P. H. (1976). Genes and enzymes. *FEBS Lett.* **62**:E37.

Clothia, C. ve Lesk, A. M. (1987). The evolution of protein structures. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Cohen, J. E. (1988). Threshold phenomena in random structures. *Disc. Appl. Math.* **19**:113.

Coleclough, C. (1983). Chance, necessity and antibody gene dynamics. *Nature* **303**:23.

Comings, D. E. (1973). A general theory of carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **70**:3324.

Conklin, E. G. (1905). Organization and cell-lineage of the ascidian egg. *J. Natl. Acad. Sci., Phil.* **13**:1.

Corces, V., Pellicer, A., Axel, R. ve Meselson, M. (1981). Integration, transcription and control of a *Drosophila* heat shock gene in mouse cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**:7038.

Corsten, M. ve Poole, P. (1987). *J. Statis.* Phys.

Costa, U. M. (1987). Spreading of "damage" in a three-dimensional Ising model. *J. Phys. A: Math. Gen.* **20**:L583.

Coste, J. ve Henon, H. (1986). *Disordered Systems and Biological Organization* (E. Bienenstock, F. Fogelman-Soulie ve G. Weisbuch, ed.), Seri F: *Computer and Systems Sciences*, cilt 20. Springer, New York.

Counce, S. J. ve Waddington, C. H., ed. (1972). *Developmental Systems: Insects.* Academic Press, Londra.

Cox, T. ve McNally, J. G. (1989). Spots and stripes patterning spectrum in the cellular slime mold: *Polysphonylium pallium. Development* **105**:323.

Crenshaw, E. B. III, Russo, A. F., Swanson, L. W. ve Rosenfeld, M. G. (1987). Neuron-specific alternative RNA processing in transgenic mice expressing a metallothionein-calcitonin fusion gene. *Cell* **49**:389.

Crews, S., Griffin, J., Huang, H., Calame, K. ve Hood, L. (1981). A single V_h gene segment encodes the immune response to phosphorylcholine: Somatic mutation is correlated with the class of the antibody. *Cell* **25**:59.

Crick, F.H.C. (1968). The origin of the genetic code. *J. Mol. Biol.* **38**:367.

Crick, F.H.C. ve Lawrence, P. (1975). Compartments and polyclones in insect development. *Science* **189**:49.

Croce, C. M. (1985). Chromosomal translocations, oncogenes ve B-cell tumors. *Hosp. Pract.* **20**(1):41.

Croce, C. M. (1987). Role of chromosome translocations in human neoplasia. *Cell* **49**:155.

Crow, J. F. (1987). Neural models in molecular evolution. *Neutral Models in Biology* (M. H. Nitecki ve A. Hoffman, ed.). Oxford University Press, New York.

Crow, J. R. ve Kimura, M. (1965). Evolution in sexual and asexual populations. *Am. Nat.* **99**:439.

Crow, J . R. ve Kimura, M. (1970). *An Introduction to Population Genetics Theory.* Harper & Row, New York.

Cull, M. G., Miller, J . F. ve Schatz, P. J. (1992). Screening for receptor ligands using large libraries of peptides linked to the C terminus of the lac repressor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**:1865.

Cull, P. (1971). Linear analysis of switching nets. *Kybernetik* **8**:31.

Cummins, F. W. ve Prothero, J. W. (1978). A model of pattern formation in multicellular organisms. *Coll. Phenom.* 3:41.

Cupp, J. E., Leary, J. F., Cernichiari, E., Wood, J.C.S. ve Doherty, R. A. (1984). Rare-event analysis methods for detection of fetal blood cells in maternal blood. *Cytometry* **5**:138.

Cwirla vd. (1990). Peptides on shape: A vast library of peptides for identifying ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*

Darnell, J. E. ve Doolittle, W. F. (1986). Speculations on the early course of evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:1271.

Darnell, J., Lodish, H. ve Baltimore, D. (1986). *Molecular Cell Biology*. Scientific American Books, New York.

Darwin, C. (1966). *On the Origin of Species.* Facsimile ed. Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Davidson, E. H. (1986). *Gene Activity in Early Development*, 3. baskı. Academic Press, New York.

Davidson, E. H. ve Britten, R. J. (1976). Regulation of gene expression: Possible role of repetitive sequences. *Science* **204**:1052.

Davidson, E. H., Hough, B. R., Amenson, C. S. ve Britten, R. J. (1973). General interspersion of repetitive with non-repetitive sequence elements in the DNA of *Xenopus*. *J. Mol. Biol.* **77**:1.

Davies, R. W., Waring, R. B. ve Towner, P. (1987). Internal guide sequence and reaction specificity of group 1 self-splicing introns. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Davison, B. L., Edgly, J. M., Mulvihill, E. R. ve Chambon, P. (1983). Formation of stable preinitiation complexes between eukaryotic class B transcription factors and promoter sequences. *Nature* **301**:680.

Deamer, D. W. ve Barchfeld, G. L. (1982). Encapsulation of macromolecules by lipid vesicles under simulated prebiotic conditions. *J. Mol. Evol.* **18**:203.

de Arcangelis, L. (1987). Fractal dimensions in three-dimensional Kauffman cellular automata. *J. Phys. A. Lett.* **20**:L369.

de Arcangelis, L. ve Coniglio, A. (1988). Critical temperature in Kauffman cellular automata. *Europhys. Lett.* 7:113.

De Beer, G. R. (1958). *Embryos and Ancestors*, 3. baskı. Clarendon Press, Oxford.

De Boer, R. J. (1988). Symmetric idiotypic networks: Connectance and switching, stability and suppression. *Theoretical Immunology II: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Debrunner, P. G. ve Frauenfelder, H. (1982). Dynamics of proteins. *Ann. Rev. Phys. Chem.* 33:283.

Dent, J. N. (1954). A study of regenerates emanating from limb transplants with reversed proximodistal polarity in the adult newt. *Anat. Rec.* 118:841.

Department of Trade and Industry (1989). Method for obtaining DNA, RNA, peptides, polypeptides or proteins by means of a DNA recombination technique. English patent no. 2183661, M. Ballivet ve S. A. Kauffman adına.

Derrida, B.(1980). Limit of a family of disordered models. *Phys. Rev. Lett.* **45**:79.

Derrida, B. (1981). Random energy model: An exactly solvable model of disordered systems. *Phys. Rev. B* **24**:2613.

Derrida, B. (1987a). Dynamics of automata, spin glasses and neural network models.

School for Nonlinear Evolution and Chaotic Phenomena konferans sunumu. Noto, Sicilya, Haziran 8-19.

Derrida, B. (1987b). Valleys and overlaps in Kauffman's model. *Philos. Mag. B* **56**:917.

Derrida, B. (1987c). Dynamical phase transitions in nonsymrnetric spin glasses. *J. Phys. A*. **20**:L721

Derrida, B. ve Bessis, D. (1988). Statistical properties of valleys in the annealed random map model. *J. Phys. A. Lett.* **21**:L509.

Derrida, B. ve Flyvbjerg, H. (1986). Multivalley structure in Kauffman's model: Analogy with spin glasses]. *Phys. A: Math. Gen.* **19**:L1003.

Derrida, B. ve Flyvbjerg, H. (1987a). Distribution of local magnetizations in random networks of automata. *J. Phys. A. Lett.* **20**:L1107.

Derrida, B. ve Flyvbjerg, H. (1987b). The random map model: A disordered model with deterministic dynamics. *J. Physique* **48**:971.

Derrida, B. ve Pomeau, Y. (1986). Random networks of automata: A simple annealed approximation. *Europhys. Lett.* **1**:45.

Derrida, B. ve Stauffer, D. (1986a). Phase transitions in two-dimensional Kauffman cellular automata. *Europhys. Lett.* **2**:739.

Derrida, B. ve Stauffer, D. (1986b). *Europhys. Lett.* **1**:45.

Derrida, B. ve Weisbuch, G. (1986). Evolution of overlaps between configurations in random Boolean networks. *J. Physique* **47**:1297.

Derrida, B. ve Weisbuch, G. (1987). Dynamical phase transitions in three-dimensional spin glasses. *Europhys. Lett.* **4**:657.

Derrida, B., Gardner, E. ve Zippelius, A. (1987). An exactly soluble asymmetric neural network model. *Europhys. Lett.* **4**:167.

Desplan, C., Theis, J. ve O'Farrell, P. H. (1985). A *Drosophila* developmental gene, *engrailed*, encodes a sequence-specific DNA binding activity. *Nature* **318**:630.

Deutsches Patentent (1990). Verfahren zur herstellung von peptiden, polypeptiden oder proteinen. German patent no. 3,590,766.5-41, M. Ballivet and S. A. Kauffman adına.

Devlin, J . J., Panganiban, L. C. ve Devlin, P. E. (1990). Random peptide libraries: A source of specific protein binding molecules. *Science* **249**:404.

Dickerson, R. E. (1977). Energy and evolution in the folding of proteins. *Molecular Evolution and Polymorphism* (M. Kimura, ed.). National Institute of Genetics, Mishima, Japonya.

Dickinson, W. J. (1975). A genetic locus affecting the developmental expression of an enzyme in *Drosophila melanogaster*. *Dev. Biol.* **42**:131.

Dickinson, W. I. (1978). Genetic control of enzyme expression in *Drosophila*: A locus influencing tissue specificity of aldehyde oxidase. *J. Exp. Zool.* **206**:333.

Dickinson, W. J. (1980a). Complex cis-acting regulatory genes demonstrated in *Drosophila* hybrids. *Dev. Genet.* **1**:229.

Dickinson, W. J. (1980b). Evolution of patterns of gene expression in Hawaiian picture-winged *Drosophila*. *J. Mol. Evol.* **16**:73.

Dickinson, W. J. (1980c). Tissue specificity of enzyme expression regulated by diffusible factors: Evidence in *Drosophila* hybrids. *Science* **207**:995.

Dickinson, W. J. (1988). Problems and paradigms: On the architecture of regulatory systems: Evolutionary insights and implications. *BioEssays* **8**:204.

Dixon, M. ve Webb, E. C. (1960). *Enzymes*. Academic Press, New York.

Dobzhansky, T. (1937). *Genetics and the Origin of Species*. Columbia University Press, New York.

Dobzhansky, T. (1970). *Genetics of the Evolutionary Process.* Columbia University Press, New York.

Dohmen, M. R. ve Verdonk, N. H. (1979). The ultrastructure and role of the polar lobe in development of molluscs. *Determinants of Spatial Organization* (S. Subtelny ve I. R. Konigsberg, ed.). Academic Press, New York.

Doolittle, W. F. ve Sapienza, C. (1980). Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature* **284**:601.

Doria, G. (1982). Immunoregulatory implications of changes in antibody affinity. *Regulation of Immune Response Dynamics* (C. DeLisi ve J.R.J. Hiernaux, ed.), cilt 2. CRC Press, Boca Raton, Fla.

Doudna, J . A. ve Szostak, J. W. (1989). RNA-catalyzed synthesis of complementary strand RNA. *Nature* **339**:519.

Dover, G. A. (1970). The evolution of DNA sequences common to closely related insect genomes. *Insect Cytogenetics* (R. L. Blackman, G. M. Hewett ve M. Ashburner, ed.), Royal Entomological Society, Symposium, no. 9. Blackwell, Oxford.

Dover, G. A. ve Flavell, R. B. (ed.) (1982). *Genome Evolution.* Academic Press, Londra.

Dover, G., Brown, S., Coen, E., Dallas, J., Strachan, T. ve Trick, M. (1982). The dynamics of genome evolution and species differentiation. *Genome Evolution.* (G. A. Dover and R. B. Flavel, ed.). Academic Press, Londra.

Dower, W. J. ve Foder, S.P.A. (1991). The search for molecular diversity II: Recombinant and synthetic randomized peptide libraries. *Ann. Rep. Med. Chem.* **26**:271.

Driesch, H. (1892/1964). The potency of the first two cleavage cells in the development of echinoderms. *Foundations of Experimental Embryology* (B. H. Willier ve J. M. Oppenheimer, ed.). Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J.

Driesch, H. (1894). *Analytische Theorie der Organischen Entwicklung.* Engelmann, Leipzig.

Driesch, H. (1908). *Science and Philosophy of the Organism.* A. ve C. Black, Londra.

Driesch, H. (1914). *The History and Theory of Vitalism.* Macmillan, Londra.

Dube, D. K. ve Loeb, L. A. (1989). Mutants generated by the insertion of random oligonucleotides into the active site of the B-lactamase gene. *Biochemistry* **28**:5703.

Dubendorfer, K. (1977). Doktora tezi, Zürih Üniversitesi.

Dugundji, J., Gillespie, P., Marquarding, D., Ugi, I. ve Ramirez, F. (1976). Metric spaces and graphs representing the logical structure of chemistry. *Chemical Applications of Graph Theory* (A. T. Balaban, ed.). Academic Press, Londra.

Dutta, S. K. ve Chaudhuri, R. K. (1975). Differential transcription of non-repeated DNA during development of *Neurospora crassa. Dev. Biol.* **43**:35.

Dwyer, D. S., Vakil, M. ve Kearney, J. F. (1986). Idiotypic network connectivity and a possible cause of myasthenia gravis. *J. Exp. Med.* **164**:1310.

Dyson, F. (1982). A model for the origin of life. *J. Mol. Evol.* **18**:344.

Dyson, F. (1985). *Origins of Life.* Cambridge University Press, Londra.

Ebling, W., Engel, A., Esser, B. ve Feistel, R. (1984). Diffusion and reaction in random media and models of evolution processes. *J. Statis. Phys.* **37**:369.

Edelman, G. M. (1988). *Topobiology:An Introduction to Molecular Embryology.* Basic Books, New York.

Eden, M. (1967). *Mathematical Challenges to the Neo-Darwinian Interpretation of Evolution* sempozyum kitabı (P. S. Moorhead ve M. M. Kaplan, ed.), Wistar Institute Press, Philadelphia.

Edgar, B. A., Weir, M. P., Schubiger, G. ve Kornberg, T. (1986). Repression and turnover pattern of *fushi tarazu* RNA in early *Drosophila* embryo. *Cell* **47**:747.

Edwards, S. F. ve Anderson, P. W. (1975). Theory of spin glasses. *J. Phys. F* **5**:965.

Efstratiadis, A., Pasakony, J. W., Maniatis, T., Lawn, R. M., O'Connell, C., Spritz, R. A., DeRiel, J. K., Forget, B. G., Weissman, S. M., Slightom, J. L., Biechl, A. E., Smithies, O., Barelle, F. E., Shoulders, C. C. ve Proudfoot, N. J., (1980). The structure and evolution of the human B-globin gene family. *Cell* **21**:653.

Eigen, M. (1971). Self-organization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften* **58**:465.

Eigen, M. (1985). Macromolecular evolution: Dynamical ordering in sequence space. *Emerging Synthesis in Science: Proceedings of the Founding Workshops of the Santa Fe Institute* (David Pines, ed.). Santa Fe Institute, Santa Fe, N.M.

Eigen, M. (1986). The physics of molecular evolution. *Chemica Scripta* **26B**:13.

Eigen, M. (1987). New concepts for dealing with the evolution of nucleic acids. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Eigen, M. ve Schuster, P. (1977). The hypercycle: A principle of natural self-organization, Part A: Emergence of the hypercycle. *Naturwissenschaften* **64**:541.

Eigen, M. ve Schuster, P. (1978a). The hypercycle: A principle of natural self-organization, Part B: The abstract hypercycle. *Naturwissenschafien* **65**:7.

Eigen, M. ve Schuster, P. (1978b). The hypercycle: A principle of natural self-organization, Part C: The realistic hypercycle. *Naturwissenschaften* **65**:341.

Eigen, M. ve Schuster, P. (1979). *The Hypercycle: A Principle of Natural Self-Organization.* Springer, New York.

Eigen, M., McCaskill, J . ve Schuster P. (1988). The molecular quasi-species. *J. Phys. Chem.* **92**:6881.

Eigen, M., Gardiner, W., Schuster, P. ve Winkler-Oswatitsch, R . (1981). *Sci. Am.* **244**:88.

Eisen, H. ve Ptashne, M. (1971). The bacteriophage lambda. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 36. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Eisen, H. N. ve Siskind, G. W. (1964). Variations in affinities of antibodies during the immune response. *Biochemistry* **3**:996.

Elber, R. ve Karplus, M. (1987). Multiple conformational states of proteins: A molecular dynamics analysis of myoglobin. *Science* **235**:318.

Eldredge, N. ve Gould, S. J. (1972). Punctuated equilibria: An alternative to phyletic gradualism. *Models in Paleobiology* (T.J.M. Schopf, ed.). Freeman, Cooper, San Francisco.

Ellington, A. D. ve Szostak, J. W. (1990). *İn vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* **346**:818.

Engelke, D. R., Ng, S.-Y., Shastry, B. S ve Roeder, R. G. (1980). Specific interaction of a purified transcription factor with an internal control region of 5 S RNA genes. *Cell* **19**:717.

Erdos, P. ve Renyi, A. (1959). *On the Random Graphs* 1, cilt 6. Institute of Mathematics, University of Debreceniens, Debrecar, Hungary.

Erdos, P. ve Renyi, A. (1960). *On the Evolution of Random Graphs*, Institute of Mathematics, Hungarian Academy of Sciences, publication no. 5.

Erikson, R. O. (1982). The geometry of phyllotaxis. *The Growth and Functioning of Leaves* (J. E. Dele and Milthrope, ed.). Cambridge University Press, Cambridge.

Erneux, T. ve Hiernaux, J. (1980). Transition from polar to duplicate patterns. *J. Math. Biol.* **9**:193.

Errede, B., Cardillo, T. S., Sherman, F., Dubois, E., Deschamps, J. ve Wiame, J. M. (1980).

Mating signals control expression of mutations resulting from insertion of a transposable repetitive element adjacent to diverse yeast genes. *Cell* 25:427.

Erwin, D. H., Valentine, J . W. ve Sepkoski, J. J., Jr. (1987). A comparative study of diversification events: The early Paleozoic versus the Mesozoic. *Evolution* **41**:1177.

Ewens, W. (1979). *Mathematical Population Genetics.* Springer, New York.

Fahrlander, P. D., Sumergi, J., Yang, J. Q., Weiner, F., Marcu, K. B. ve Klein, G. (1985). Activation of the c-*myc* oncogene by the immunoglobulin heavy chain gene enhancer after multiple switch region-mediated chromosome rearrangements in a murine plasmacytoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**:3746.

Fainsod, A., Bogarad, L. D., Ruusala, T., Lubin, M., Crothers, D. M. ve Ruddle, F. H. (1986). The homeo domain of a murine protein binds 5´to its own homeo box. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **33**:9532.

Farmer, J. D. (1982). Chaotic attractors of an infinite dimensional dynamical system. *Physica* **4D**:366.

Farmer, J. D., Kauffman, S. A. ve Packard, N. H. (1986). Autocatalytic replication of polymers. *Physica* **22D**:50.

Farmer, J. D., Ott, E. ve Yorke, J. A. (1983). The dimension of chaotic attractors. *Physica* **7D**:153.

Farmer, J. D., Packard, N. ve Perelson, A. (1986). The immune system, adaptation, and machine learning. *Physica* **22D**:187.

Feigenbaum, M. J. (1978). Quantitative universality for a class of nonlinear transformations. *J. Statis. Phys.* **19**:25.

Feller, W. (1971). *Introduction to Probability Theory and Its Applications*, cilt 2. 2. baskı. Wiley, New York.

Felsenstein, J . (1988). Phylogenies and quantitative characters. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* **19**:445.

Ferris, J. P. (1987). Prebiotic synthesis: Problems and challenges. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Ferris, J. P., Sanchez, R. A. ve Orgel, L. E. (1968). Studies in prebiotic synthesis. III: Synthesis of pyrimidines from cyanoacetylene and cyanate. *J. Mol. Biol.* **33**:693.

Fersht, A. R. (1974). Catalysis binding and enzyme-substrate complementarity. *Proc. Roy. Soc. Lond. B* **187**:397.

Fersht, A. R. (1985). *Enzyme Structure and Mechanism.* Freeman, New York.

Fierke, C. A., Kuchta, R. D., Johnson, K. A. ve Benkovic, S. J. (1987). Implications for enzymic catalysis from free-energy reaction coordinate profiles. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Fieser, T. M., Tainer, J, A., Geysen, H. M., Houghten, R. A. ve Lerner, R. A. (1987). Influence of protein flexibility and peptide conformation on reactivity of monoclonal antipeptide antibodies with a protein alpha-helix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**:8568.

Finnegan, D. J., Will, B. H., Bayev, A. A., Bowcock, C. ve Brown, L. (1982). Transposable DNA sequences in eukaryotes. *Genome Evolution* (G. A. Dover ve R. B. Flavell, ed.). Academic Press, Londra.

Firtel, R. A. (1972). Changes in the expression of single-copy DNA during development of the cellular slime mold *Dictyostelium discoideum*. *J. Mol. Biol.* **66**:363.

Fish, S. ve Manser, T. (1987). Influence of the macromolecular form of a B cell epitope on the expression of antibody variable and constant region structure. *J. Exp. Med.* **166**:711.

Fisher, R. A. (1930). *The Genetical Theory of Natural Selection.* Oxford University Press, Oxford.

Flavell, R. (1982). Sequence amplification, deletion and rearrangement: Major sources of variation during species diversity. *Genome Evolution* (G. A. Dover ve R. B. Flavell, ed.). Academic Press, Londra.

Flesselles, J. M., Campbell, I. A., Jullien R. ve Botet, R. (1988). *Percolation on a Hypercube.* Orsay Önbaskıları.

Flory, J . (1953). *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, N.Y.

Flyvberg, H. ve Kjaer, N. J . (1988). Exact solution of Kauffman's model with connectivity one. *J. Phys. A* **21**:1695.

Foe, V. E. ve Alberts, B. M. (1983). Studies of nuclear and cytoplasmic behavior in the five mitotic cycles that precede gastrulation in *Drosophila* embryogenesis. *J. Cell Sci.* **61**:31.

Fogel, L. J ., Owens, A. J . ve Walsh, M. J. (1966). *Artificial Intelligence Through Simulated Evolution.* Wiley, New York.

Fogelman-Soulie, F. (1984). Frustration and stability in random Boolean networks. *Disc. Appl. Math.* **9**:139.

Fogelman-Soulie, F. (1985a). Doktora tezi., Université Scientifique et Medical de Grenoble, Grenoble, Fransa.

Fogelman-Soulie, F. (1985b). Parallel and sequential computation on Boolean networks. *Theoretical Computer Science 40*, North Holland, Amsterdam.

Fogelman-Soulie, F., Goles Chacc, E. ve Weisbuch, G. (1982). Specific roles of the different Boolean mappings in random networks. *Bull. Math. Biol.* **44**:715.

Fontana, W. (1992). Algorithmic chemistry. *Artificial Life II: A Proceedings Volume in the Sante Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (C. G. Langton, J. D. Farmer, S. Rasmussen ve C. Taylor, ed.), cilt 10. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Fontana, W. ve Schuster, P. (1987). A computer model of evolutionary optimization. *Biophys. Chem.* **26**:123.

Fontana, W., Schnabl, W. ve Schuster P. (1989). Physical aspects of evolutionary optimization and adaptation. *Phys. Rev. A* **40**:3301.

Fontana, W., Griesmacher, T., Schnabl, W., Stadler, P. F. ve Schuster, P. (1991). Statistics of landscapes based on free energies' replication and degradation rate constants of RNA secondary structures. *Methods Chem.* **122**:795.

Fontana, W., Stadler, P. F., Bornberg-Bauer, E. G., Griesmacher, T., Hofacker, I. L., Tacher, M., Weinberger, E. D. ve Schuster, P. (1992). RNA folding and combinatory landscapes. *Phys. Rev. E.*, bildiri teslim edildi.

Fox, R. F. (1988). *Energy and the Evolution of Life.* Freeman, New York.

Fox, S. W. (1980). Metabolic microspheres: Origins and evolution. *Naturwissenschaften* **67**:373.

Fox, S. W. (1981). Origins of the protein-synthesis cycle. *Int. J. Quantum Chem.: Quant. Biol. Symp.* **S8**:441.

Fox, S. W. ve Dose, H. (1977). *Molecular Evolution and the Origin of Life.* Academic Press, New York.

Fox, S. W. ve Nakashima, T. (1980). The assembly and properties of protobiological structures: The beginnings of cellular peptide synthesis. *Biosystems* **12**:155.

Fox, S. W. ve Wang, C. T. (1968). Melanocyte-stimulating hormone: Activity in thermal polymers of alpha-amino acids. *Science* **160**:547.

Fox, S. W., Jungck, J. R. ve Nakashima, E. (1974). From proteinoid microsphere to contemporary cell: Formation of internucleotide and peptide bonds by proteinoid particles. *Origins of Life* **5**:227.

Fox, S. W., Nakashima, T., Przybylski, A. ve Syren, R. M. (1982). The updated experimental proteinoid model. *Intl. J. Quantum Chem.: Quant. Biol. Symp.* **S9**:195.

Franklin, I. ve Lewontin, R. C. (197). Is the gene the unit of selection? *Genetics* **65**:707.

Frasch, M. ve Levine, M. (1987). Complementary patterns of *even-skipped* and *fushi tarazu* expression involve their differential regulation by a common set of segmentation genes in *Drosophila. Genes and Dev.* 1:981.

French, V., Bryant, P. ve Bryant, S (1976). A theory of pattern regulation in epimorphic fields. *Science* **193**:969.

French Patent Office (1987). Procédé d'obtention d'ADN, ARN peptides, polypeptides ou protéines par une technique de recombinaison d'ADN. Fransız patent no. 863683, M. Ballivet ve S. A. Kauffman adına, 2,579,518 olarak kaydedilmiştir.

Freudl, R., Mclntyre, S., Degen, M. ve Henning, U. (1986). Cell surface exposure of the outer membrane protein Omp A of *Escherichia coli. J. Mol. Biol.* **188**:491.

Fruton, J. S. (1982). Proteinase-catalyzed synthesis of peptide bonds. *Adv. Enzymol.* **53**:239.

Fullilove, S. L., Jacobsen, A. G. ve Turner, F. R. (1978). Embryonic development: Descriptive. *The Genetics and Biology of Drosophila* (M. Ashburner ve T.R.F. Wright, ed.). Academic Press, New York.

Galau, G. A., Klein, W. H., Davis, M. M., Wold, B. J., Britten, R. J. ve Davidson, E. H. (1976). Structural gene sets active in embryos and adult tissues of the sea urchin. *Cell* **7**:487.

Garabedian, M. J., Shepherd, B. M. ve Wensink, P. C. (1986). A tissue-specific transcription enhancer from the *Drosophila* yolk protein 1 gene. *Cell* **45**:859.

Garcia-Bellido, A. (1975). Genetic control of wing disc development in *Drosophila. Cell Patterning* (R. Porter ve J . Rivers, ed.), *CIBA Foundation Symposium*, cilt 29. Associated Scientific, Amsterdam.

Garcia-Bellido, A. (1983). Comparative anatomy of cuticular patterns in the genus *Drosophila. Development and Evolution* (B. Goodwin ve C. Wylie, ed.). Cambridge University Press, Cambridge.

Garcia-Bellido, A. ve Merriam, J. R. (1969). Cell lineage in gynandromorphs of *Drosophila. J. Exp. Zool.* **170**:1.

Garcia-Bellido, A. ve Santamaria, P. (1972). Developmental analysis of the wing disc in the mutant engrailed of *Drosophila melanogaster. Genetics* **72**:87.

Garcia-Bellido, A., Ripoll, P. ve Morata, G. (1973). Developmental compartmentalization of the wing disk of *Drosophila. Nature* New Biol. 245:251.

Garcia-Bellido, A., Ripoll, P. ve Morata, G. (1976). Develomental compartmentalization in the dorsal mesothoracic disc of *Drosophila. Dev. Biol.* 48:132.

Gardner, R. L. (1978). The relationship between cell lineage and differentiation in the early mouse embryo. *Results and Problems in Cell Differentiation* (W. J. Gehring, ed.), cilt 9. Springer-Verlag, Berlin.

Garrels, J. I. (1979). Two-dimensional gel electrophoresis and computer analysis of proteins synthesized by clonal cell lines. *J. Biol. Chem* 254:7961.

Garrels, J. I. (1983). Quantitative two-dimensional gel electrophoresis of proteins. *Methods Enzymol.* 100:411.

Gaulton, G. ve Greene, M. (1986). Idiotypic mimicry of biological receptors. Ann. Rev. Immunol. 4:253.

Gehring, W. J. (1966a). *The Stability of the Determined State.* Springer, New York.

Gehring, W. J. (1966b). *Arch. Julius Klaus-Stift. Vererbungsforsch. Sozialanthropol. Rassenhyg.* 41:44.

Gehring, W. J. (1973). Genetic control of determination in the *Drosophila* embryo. *Genetic Mechanisms of Development* (F. H. Ruddle, ed.). Academic Press, New York.

Gehring, W. J. (1975). Determination und transdetermination von imaginal scheiben. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.* 1974:70.

Gehring, W. J. (1976). Developmental genetics of *Drosophila*. *Ann. Rev. Genet.* 10:209.

Gehring, W. J. ve Nothiger, R. (1973). The imiginal disc of *Drosophila*. *Developmental Systems: Insects* (S. J. Counce ve C. H. Waddington, ed.), cilt 1. Academic Press, Londra.

Gelfand, A. E. ve Walker, C. C. (1982). On the character of and distance between states in a binary switching net. *Biol. Cybernetics* **43**:79.

Gelfand, A. E. ve Walker, C. C. (1984). *Ensemble Modeling*. Marcel Dekker, New York.

Gergen, J. P. ve Wieschaus, E. F. (1985). The localized requirements for a gene affecting segmentation in *Drosophila*: Analysis of larvae mosaic for *runt*. *Dev. Biol.* **109**:321.

Gergen, J. P. ve Wieschaus, E. F. (1986). Localized requirements for gene activity in segmentation of *Drosophila* embryos: Analysis of *armadillo*, *fused*, *Giant* and *unpaired* mutations in mosaic embryos. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **195**:49.

Gergen, J. P., Coulter, D. ve Wieschaus, E. (1986). Segmental pattern and blastoderm cell identities. *Gametogenesis and the Early Embryo* (S. Subtelny, ed.). Symp. Soc. Devl. Biol. **43**:195.

Getsoff, E. D., Geysen, H. M., Rodda, S. J., Alexander, H., Tainer, J. A. ve Lerner, R. A. (1987). Mechanisms of antibody binding to a protein. *Science* **235**:1191.

Geysen, H. M., Barteling, S. J. ve Meloen, R. H. (1985). Small peptides induce antibodies with a sequence and structural requirement for binding antigen comparable to antibodies raised against the native protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**:178.

Geysen, H. M., Rodda, S. J. ve Mason, T. J. (1986). The delineation of peptides able to mimic assembled epitopes. *CIBA Foundation Symposium* **119**:130.

Geysen, H. M., Rodda, S. J. ve Mason, T. J. (1987). Strategies for epitope analysis using peptide synthesis. *J. Immunol. Methods* **102**:259.

Gierer, A. ve Meinhardt, H. (1972). A theory of biological pattern formation. *Kybernetik* **12**:30.

Gilbert, S. F. (1988). *Developmental Biology*. 2. baskı. Sinauer, Sunderland, Mass.

Gilbert, W. (1978). Why genes in pieces? *Nature* **271**:501.

Gilbert, W. (1979). Introns and exons: Playgrounds of evolution. *Eucaryotic Gene Regulation* (R. Axel, T. Maniatis ve C. F. Fox, ed.). Academic Press, New York.

Gilbert, W. (1985). Genes in pieces revisited. *Science* **228**:823.

Gilbert, W. (1986). The RNA world. *Nature* **319**:618.

Gilbert, W. (1987). The exon theory of genes. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Gilbert, W., Marchionni, M. ve McKnight, G. (1986). On the antiquity of introns. *Cell* **46**:151.

Gill, G., Sadowski, I. ve Ptashne, M. (1990). Mutations that increase the activity of a transcriptional activator in yeast and mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**:2127.

Gillespie, J. H. (1983). A simple stochastic gene substitution model. *Theoret. Pop. Biol.* **23**:202.

Gillespie, J. H. (1984). Molecular evolution over the mutational landscape. *Evolution* **38**:1116.

Gillies, S. D., Morrison, S. L., Oi, V. T. ve Tonegawa, S. (1983). A tissue-specific transcription enhancer element is located in the major intron of a rearranged immunoglobulin heavychain gene. *Cell* **33**:717.

Ginger, E. ve Ptashne, M. (1987). Transcription in yeast activated by a putative amphipathic alpha helix linked to a DNA binding unit. *Nature* **330**:670.

Glass, L. (1975). Classification of biological networks by their qualitative dynamics. *J. Theoret. Biol.* 54:85.

Glass, L. (1977a). Patterns of supernumerary limb regeneration. *Science* **198**:321.

Glass, L. (1977b). Combinatorial aspects of dynamics in biological systems. *Statistical Mechanics and Statistical Methods in Theory and Application* (U. Landman, ed.). Plenum, New York.

Glass, L. (1985). Boolean and continuous models for the generation of biological rhythms. *Dynamical Systems and Cellular Automata* (J. Demongeot, E. Goles ve M. Tchuente, ed.). Academic Press, Londra

Glass, L. ve Kauffman, S. A. (1972). Co-operative components, spatial localization and oscillatory cellular dynamics. *J. Theoret. Biol.* **34**:219.

Glass, L. ve Kauffman, S. A. (1973). The logical analysis of continuous non-linear biochemical control networks. *J. Theoret. Biol.* **39**:103.

Glass, L. ve Mackey, M. C. (1988). *From Clocks to Chaos: The Rhythm of Life*. Princeton University Press, Princeton, N.J.

Glass, L. ve Pasternack, J . S. (1978a). Prediction of limit cycles in mathematical models of biolocial oscillations. *Bull. Math. Biol.* **40**:27.

Glass, L. and Pasternack, J. S. (1978b). Stable oscillations in mathematical models of biological control systems. *J. Math. Biol.* 6:207.

Glass, L. ve Perez, R. (1982). The fine structure of phase locking. *Phys. Rev. Lett.* **48**:1772.

Gloor, H. (1947). Phanokopie-veruche mit ather an *Drosophila*. *Rev. Suisse Zool.* **27**:637.

Gmitro, J. E. ve Scriven, L. E. (1966). A physico-chemical basis for pattern formation. *Intracellular Transport* (K. K. Warren, ed.). Academic Press, New York.

Goldberg, D. E. (1989). *Genetic Algorithms in Search, Optimization ve Machine Learning*. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Goldberg, R. B., Galau, G. A., Britten, R. J. ve Davidson, E. H. (1973). Nonrepetitive DNA sequence representation in sea urchin embryo messenger RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70:3516.

Goldschmidt, R. (1938). *Physiological Genetics*. McGraw-Hill, New York.

Goldschmidt, R. (1940). *The Material Basis of Evolution*. Yale University Press, New Haven, Conn.

Goodwin, B. C. (1963) *Temporal Organization in Cells*. Academic Press, Londra.

Goodwin, B. C. (1976). *Analytical Physiology of Cells and Developing Organisms*. Academic Press, New York.

Goodwin, B. C (1990). Structuralism in biology. *Sci. Prog.* **74**:227.

Goodwin, B. C. ve Kauffman, S. A. (1989). Bifurcation, harmonics and the four color wheel model of *Drosophila* development. *Cell-to-cell signalling: From experiment to theoretical models* (A. Goldbeter, ed.). Academic Press, San Diego, Calif.

Goodwin, B. C. ve Kauffman, S. A. (1990). Spatial harmonics and pattern specification in early *Drosophila* development. Part I: Bifurcation sequences and gene expression. *J. Theoret. Biol.* 144:303.

Goodwin, B. C. ve Trainor, L.E.H. (1980). A field description of the cleavage process in embryogenesis. *J. Theoret. Biol.* **85**:757.

Goodwin, B. C. ve Trainor, L.E.H. (1983). The ontogeny and phylogeny of the pentadactyl limb. *Development and Evolution* (B. C. Goodwin, N. Holder ve C. C. Wylie, ed.), British Society for Developmental Biology, Symposium, no. 6. Cambridge University Press, Cambridge.

Goodwin, B. C. ve Trainor, L.E.H. (1985). Tip and whorl morphogenesis in *Acetabularia* by calcium-regulated strain fields. *J. Theoret. Biol.* 117:79.

Goodwin, B. C., Kauffman, S. A. ve Murray, J. D. (1992). Is morphogenesis inherently robust? *J. Theoret. Biol.*, makale teslim edildi.

Gordon, M. ve Temple, W. B. (1976). The graph-like state of matter and polymer science. *Chemical Applications of Graph Theory* (A. T. Balaban, ed.). Academic Press, Londra.

Gould, S. J. (1977). *Ontogeny and Phylogeny*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Gould, S. J. (1989). *Wonderful Life*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Gould, S. J. ve Lewontin, R. C. (1979). The spandrels of San Marco and the panglossian paradigm: A critique of the adaptationist programme. *Proc. Roy. Soc. Lond. B* **205**:581.

Gould, S. J., Gilinsky, N. L. ve German, R. Z. (1987). Asymmetry of lineages and the direction of evolutionary time. *Science* **236**:1437.

Grassberger, P. ve Procaccia, I. (1983). Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica* **9D**:189.

Grayeb, J., Kimura, H., Takahara, M., Hsiung, H., Masui, Y. ve Inouye, M. (1984). Secretion cloning vectors in *Escherichia coli*. *EMBO J.* **3**:2437.

Green, M. M. (1980). Transposable elements in *Drosophila* and other diptera. *Ann. Rev. Genet.* **14**:109.

Green, P. B. (1987). Inheritance of pattern: Analysis from phenotype to gene. *Am. Zool.* **27**:657.

Greenberg, R. M. ve Adler, P. N. (1982). Protein synthesis and accumulation in *Drosophila melanogaster* imaginal discs: Identification of a protein with a nonrandom spatial distribution. *Dev. Biol.* **89**:273.

Greene, M. I. ve Nisonoff, A., ed. (1984). *The Biology of idiotypes*. Plenum, New York.

Greenleaf, A. L., Weebs, J. R., Voelker, R. A., Ohnishi, S. ve Kickson, B. (1980). Genetic and biochemical characterization of mutants at an RNA polymerase II locus in *Drosophila melanogaster*. *Cell* **21**:785.

Greenspan, N. S. ve Roux, K. H. (1988). Categories of idiotype overlap and anti-idiotypic mimicry of antigen. *Theoretical Immunology II: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Greenwald, I. (1987). The *lin*-12 locus of *Caenorhabditis elegans*. *BioEssays* **6**:70.

Grossberg, S. (1987). *The Adaptive Brain*. Elsevier, Amsterdam.

Grosschedl, R. ve Birnstiel, M. L. (1980). Spacer DNA upstream from the TATAATA sequence is essential for promotion of H2A histone gene transcription *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**:7102.

Groudine, M. ve Weintraub, H. (1981). Activation of globin genes during chick development. *Cell* **24**:393.

Grunstein, M. ve Hogness, D. S. (1975). Colony hybridization: A method for the isolation of cloned DNAS that contain a specific gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**:3961.

Gurdon, J . B. (1974). *The Control of Gene Expression in Animal Development*. Haryard University Press, Cambridge, Mass.

Gutzeit, H. O. ve Gehring, W. J. (1979). Localized synthesis of specific proteins during oogenesis and early embryogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **187**:151.

Haas, M. J. ve Davies, J. D. (1981). *Molecular Basis of the Drug Action*, North Holland, Amsterdam.

Hadorn, E. (1966). *Major Problems in Developmental Biology* (M. Locke, ed.). Academic Press, New York.

Hadorn, E. (1967). Dynamics of determination. *Symp. Dev. Biol.* **25**:85.

Hadorn, E. (1978). Transdetermination. *The Genetics and Biology of Drosophila* (M. Ashburner ve T.R.F. Wright, ed.), cilt 2C. Academic Press, New York.

Hafen, E., Kurowa, A. ve Gehring, W. J. (1984). Spatial distribution of transcripts from the segmentation gene *fushi tarazu* during *Drosophila* embryonic development. *Cell* **37**:833.

Hafen, E., Levine, M., Garber, R. L. ve Gehring, W. J. (1983). An improved *in situ* hybridization method for the detection of cellular RNAs in *Drosophila* tissue sections ve its application for localizing transcripts of the homeotic *Antennapedia* gene complex. *EMBO J.* **2**:617.

Haldane, J.B.S. (1932). *The Forces of Evolution.* Longmans Green, Londra.

Hall, B. G. (1976). Experimental evolution of a new enzymatic function: Kinetic analysis of the ascestral (*ebg*^{0}) and evolved (*ebg*+) enzymes. *J. Mol. Biol.* **107**:71.

Hall, B. G. (1978). Experimental evolution of a new enzymatic function: II. Evolution of multiple functions for *EBG* enzyme in *E. coli. Genetics* **89**:453.

Hall, B. G. ve Zuzel, T. (1980). Evolution of a new enzymatic function by recombination within a gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**:3529.

Hamming, R. W. (1986). *Coding and Information Theory*. 2. baskı. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J.

Harary, F. (1969). *Graph Theory*. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Harary, F., Norman, R. Z. ve Cartwright, D. (1975). *Structural Models: An Introduction to the Theory of Directed Graphs.* Wiley, New York.

Harding, K. (1988). Spatial regulation of homeobox genes of *Drosophila*. Doktora tezi., Columbia University, New York.

Harding, K. ve Levine, M. (1988). Gap genes define the limits of *Antennapedia* and *Bithorax* gene expression during early development in *Drosophila. EMBO J.* **7**:205.

Harding, K., Rushlow, C., Doyle, H. J., Hoey, T. ve Levine, M. (1986). Cross-regulatory interactions among pair-rule genes in *Drosophila. Science* **233**:953.

Hargreaves, W. R. ve Deamer, D. W. (1978). Origin and early evolution of bilayer membranes. *Light Transducing Membranes: Structure and Function* (D. W. Deamer, ed.). Academic Press, New York.

Hargreaves, W. R., Mulvihill, S. J. ve Deamer, D. W. (1977). Synthesis of phosopholipids and membranes in prebiotic conditions. *Nature* **266**:78.

Harrison, R. G. (1918). Experiments on the development of the forelimb of *Amblystoma*, a self-differentiating, equipotential system. *J. Exp. Zool.* 25:413.

Hanison, R. G. (1921). On relations of symmetry in transplanted limbs. *J. Exp. Zool.* **32**:1.

Hartley, I., Altosaar, J . M., Dothie, J. M. ve Neuberger, M. S. (1976). Experimental evolution of a xylitol dehydrogenase. *Structure-Function Relationships of Proteins* (R. Markham ve R. W. Horne, ed.). North Holland, Amsterdam.

Hartman, H. ve Vichniac, G. Y. (1986). Inhomogeneous cellular automata. *Disordered Systems and Biological Organization* (E. Bienenstock, F. Fogelman-Soulie ve G. Weisbuch, ed.). Seri F: *Computer and Systems Sciences*, cilt 20. Springer, New York.

Hartwell, L., Culotti, J., Pringle, J. ve Reid, B. (1974). Genetic control of the cell division cycle in yeast. *Science* **183**:46.

Hastie, N. D. ve Bishop, J. O. (1976). The expression of three abundance classes of messenger RNA in mouse tissues. *Cell* 9:761.

Haynie, J. L. ve Bryant, P. J. (1976). Intercalary regeneration in imaginal wing disk of *Drosophila melanogaster*. *Nature* **259**:659.

Hayward, W., Neel, B. G. ve Astrin, S. (1981). Activation of a cellular *onc* gene by promoter insertion on ALV-induced lymphoid leukosis. *Nature* **290**:475.

Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior*. Wiley, New York.

Heinrich, G., Traunecker, A. ve Tonegawa, S. (1984). Somatic mutation creates diversity in the major group of mouse immunogolulin K light chains. *J. Exp. Med.* **159**:417.

Hennig, W. (1966). *Phylogenetic Systematics* (D. D. Davis ve R. Zangerl, çev.). University of Illinois Press, Urbana.

Hermes, J. D. ve Kowles, J. R. (1988). The search for catalytic improvement in an enzyme: The generation of and the selection from pools of random mutants, yayımlanmamış belge.

Hermes, J. D., Blacklow, S. C. ve Knowles, J. R. (1987). The development of enzyme catalytic efficiency: An experimental approach. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Hermes, J. D., Blacklow, S. C. ve Knowles, J. R. (1990). Searching sequence space by definably random mutagenesis: Improving the catalytic potency of an enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**:696.

Hermes, J. D., Blacklow, S. C., Gallo, K. A., Bauer, A. J. ve Knowles, J. R., (1987). The evolution of enzyme function. *Protein Structure and Design* (D. Opender, ed.). Liss, New York.

Hershey, A. D., ed. (1971). *The Bacteriophage Lambda*, Cold Spring Harbor Laboratory. Cold Spring Harbor, N.Y.

Hilhorst, H. J. ve Nijmeijer, M. (1987). On the approach of the stationary state in Kauffman's random Boolean network. *J. Physique* **48**:185.

Hinton, G. E. ve Sejnowski, T. J. (1986). Learning and relearning in Boltzmann machines.

Hinton, G., Sejnowski, T. ve Ackley, D. (1984). Boltzmann machines: Constraint satisfaction networks that learn. Report CMU-CS-84-119, Department of Computer Science, Carnegie-Mellon University, Pittsburgh.

Hirsh, M. W. ve Smale, S. (1974). *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra*. Academic Press, New York.

Ho, M. W., Bolton, E. ve Saunders, P. T. (1983). The bithorax phenocopy and pattern formation. I: Spatiotemporal characteristics of the phenocopy response. *Exp. Cell Biol.* **51**:282.

Ho, M. W., Matheson, A., Saunders, P. T., Goodwin, B. C. ve Smallcombe, A. (1987). Ether-induced segmentation disturbances in *Drosophila melanogaster*. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **196**:511.

Ho, M. W., Tucker, C., Keeley, D. ve Saunders, P. T. (1983). Effects of successive generations of ether treatment on penetrance and expression of bithorax phenocopy in *Drosophila melanogaster*. *J. Exp. Zool.* **225**:357.

Hoffman, G. W., Kion, T. A., Forsyth, R. B., Saga, K. G. ve Cooper-Willis, A. (1988). The N-dimensional network. *Theoretical Immunology II: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Holden, A. V. (ed.) (1986). *Chaos*. Princeton University Press, Princeton, N.J.

Holder, N., Tank, P. ve Bryant, S. V. (1980). Regeneration of symmetrical forelimbs in the axolotl, *Ambystoma mexicanum*. *Dev. Biol.* **74**:302.

Holland, J. H. (1960). Cycles in logical nets. *J. Franklin Institute* **270**:202.

Holland, J. H. (1981). Genetic algorithms and adaptation. Technical report, no. 34. Department of Cognitive Sciences, University of Michigan, Ann Arbor.

Holland, J. H. (1986). Escaping brittleness: The possibilities of general purpose learning algorithms applied to parallel rule-based systems. *Machine Learning*, (R. S. Michalski, J. G. Carbonell ve T. M. Mitchell, ed.), cilt 2. Morgan Kaufmann, Los Altos, Calif.

Holland, P.W.H. ve Hogan, B.L.M. (1986). Phylogenetic distribution of *Antennapedia*-like homeoboxes. *Nature* **321**:251.

Holm, D. M. ve Cram, L. S. (1973). An improved flow microfluorometer for rapid measurements of cell flourescence. *Exp. Cell. Res.* **80**:105.

Honjo, T. (1983). Immunoglobulin genes. *Ann. Rev. Immunol.* **1**:499.

Hopfield, J. J. (1982a). Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **79**:2554.

Hopfield, J . J. (1982b). Neural networks and physical systems with emerging collective computational ability. *Proc. Natl. Acad Sci. USA* **83**:1847.

Hopfield, J. J. (1984). Neurons with graded responses have collective computational properties like those of two-state neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**:3088.

Hopfield, J . J. ve Tank. D. W. (1986a). Computing with neural circuits: A model. *Science* **233**:625.

Hopfield, J. J. ve Tank, D. W. (1986b). Collective computation with continuous variables. *Disordered Systems and Biological Organization* (E. Bienenstock, F. Fogelman-Soulie ve G. Weisbuch, ed.), Seri F: *Computer and Systems Sciences*, cilt 20. Springer, New York.

Horowitz, N. H. (1945). On the evolution of biochemical synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **31**:453.

Horowitz, N. H. ve Metzenberg, R. L. (1965). Biochemical aspects of genetics. *Ann. Rev. Biochem.* **34**:527.

Horwitz, M.S.Z. ve Loeb, L.A. (1986). Promoters selected from random DNA sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:7405.

Horwitz, M.S.Z. ve Loeb, L. A. (1988). DNA sequences of random origin as probes of *E. coli* promoter architecture. *J. Biol. Chem.* **263**:14724.

Horwitz, M.S.Z., Dube, D. K. ve Loeb, L. A. (1991). Studies in the evolution of biological activity from random sequences. *Molecular Evolution on Rugged Landscapes: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (S. A. Kauffman ve A. S. Perelson, ed.), cilt 9. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Hough-Evans, B. R., Ernst, S. G., Britten, R. J . ve Davidson, E. H. (1979). RNA complexity in developing sea urchin oocytes. *Dev. Biol.* **69**:258.

Hough-Evans, B. R., Smith, J. J ., Britten, R. J. ve Davidson, E. H. (1975). Sequence complexity of heterogeneous nuclear RNA in sea urchin embryos. *Cell* **5**:291.

Houghten, R. A. (1985). General method for the rapid solid-phase synthesis of large numbers of peptides: Specificity of antigen-antibody interaction at the level of individual amino acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**:5131.

Houghton, R. A., Pinilla, C., Blondelle, S. E., Appel, J . R., Dooley, C. T. ve Cuervo, J. H. (1991). Generation and use of synthetic peptide combinatorial libraries for basic research and drug discovery. *Nature* **354**:84.

Howard, K. ve Ingham, P. (1986). Regulatory interactions between the segmentation genes *fushi-tarazu*, *hairy* ve *engrailed* in the *Drosophila* blastoderm. *Cell* **44**:949.

Hoyle, F. ve Wickramasinghe, N. C. (1981). *Evolution from Space.* Dent, Londra.

Hubby, J . L. ve Lewontin, R. C. (1966). A molecular approach to the study of genic

heterozygosity in natural populations. I: The number of alleles at different loci of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* 54:577.

Hudson, R. R. (1983). Testing the constant-rate neutral allele model with protein sequence data. *Evolution* **37**:203.

Hunding, A. (1987). Bifurcations in Turing systems of the second kind may explain blastula cleavage plane orientation. *J. Math. Biol.* **25**:109.

Hunding, A., Kauffman, S. A. ve Goodwin, B. C. (1990). *Drosophila* segmentation: Supercomputer simulation of prepattern hierarchy. *J. Theoret. Biol.* **145**:369.

Hunt, R. K. (1975). Developmental programming for retinotectal patterns. *Cell Patterning* (R. Porter ve J . Rivers, ed.), *CIBA Foundation Symposium*, cilt 29. Associated Scientific, Amsterdam.

Hurt, E. C. ve van Loon, A.P.G.M. (1986). How proteins find mitochondria and intramitochondiial compartments. *Trends Biochem. Sci.* 11:204.

Huse, W. D., Sastry, L., Iverson, S. A., Kang, A. S., Alting-Mees, M., Burton, D. R., Benkovic, S. J. ve Lerner, R. A. (1989). Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. *Science* **246**:1275.

Hutchins, C. J., Rathjen, P. D., Forster, A. C. ve Symons, R. H. (1986). Self-cleavage of plus and minus RNA transcripts of avocado sunblotch viroid. *Nucl. Acid Res.* **14**:3627.

Huxley, J. S. (1932). *Problems of Relative Growth.* Methuen, Londra.

Huxley, J. S. (1972). *Problems of Relative Growth.* 2. baskı. Dover, New York.

Illmensee, K. (1972). Developmental potencies of nuclei from cleavage, preblastoderm and syncytial blastoderm transplanted into unfertilized eggs. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **170**:267.

Illmensee, K. (1976). Nuclear and cytoplasmic transplantation in *Drosophila*. *Insect Development*. Royal Entomological Society Symposium, no. 8. Blackwell, Oxford.

Illmensee, K. ve Mahowald, A. P. (1974). Transplantation of posterior polar plasm in *Drosophila*: Induction of germ cells at the anterior pole of the egg. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71: 1016.

Illmensee, K. ve Mahowald, A. P. (1976). The autonomous function of germ plasm in a somtic region of the *Drosophila* egg. *Exp. Cell Res.* **97**:127.

Ingham, P. W., Howard, K. R. ve lsh-Horowicz, D. (1985). Transcription pattern of the *Drosophila* segmentation gene *hairy*. *Nature* **318**:439.

Ingham, P. W., lsh-Horowicz, D. ve Howard, K. R. (1986). Correlative changes in homoeotic and segmentation gene expression in *Kruppel* mutant embryos of *Drosophila*. *EMBO J.* **5**:1659.

Inoue, T. ve Orgel, L. E. (1983). A nonenzymatic RNA polymerase model. *Science* **219**:859.

Irvine, D., Tuerk, C. ve Gold L. (1991). SELEXION: Systematic evolution of ligands by exponential enrichment with integrated optimization by non-linear analysis. *J. Mol. Biol.* **222**:739.

Jablonski, D. ve Bottjer, D. J. (1988). The ecology of evolutionary innovation. *Evolutionary Innovations* (M. H. Nitecki, ed.). University of Chicago Press, Chicago.

Jackle, H., Tautz, D., Schuh, R., Seifert, E. ve Lehmann, R. (1986). Cross-regulatory interactions among the gap genes of *Drosophila*. *Nature* **324**:668.

Jackson, E. R., Johnson, D. ve Nash, W. G. (1986). Gene networks in development. *J. Theoret. Biol.* **119**:379.

Jacob, F. (1977a). Evolution and tinkering. *Science* **196**:1161.

Jacob, F. (1977b). Mouse teratocarcinoma and embryonic antigens. *Immunological Rev.* **33**:7.

Jacob, F. (1982). *The Possible and the Actual.* Pantheon, New York.
Jacob, F. (1983). Molecular tinkering in evolution. *Evolution from Molecules to Men* (D. S. Rondall, ed.). Cambridge University Press, Cambridge.
Jacob, F. ve Monod, J. (1961). On the regulation of gene activity. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 26, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.
Jacob, F. ve Monod, J. (1963). Genetic repression, allosteric inhibition and cellular differentiation. *Cytodifferentiation and Macromolecular Synthesis* (M. Locke, ed.). Academic Press, New York.
Jacobs, J., Schultz, P.G., Sugasawara, R. ve Powell, M. (1987). Catalytic antibodies. *J. Am. Chem. Soc.* **109**:2174.
Jacobson, A. G. (1966). Inductive processes in embryonic development. *Science* **152**:25.
Jacobson, A. G., Odell, G. M. ve Oster, G. F. (1985). The cortical tractor model for epithelial folding: Application to the neural plate. *Molecular Determinants of Animal Form* (G. M. Edelman, ed.). Liss, New York.
Jacobson, A. G., Oster, G. F., Odell, G. M. ve Cheng, L. Y. (1986). Neurulation and the cortical tractor model for epithelial folding. *J. Embryol. Exp. Morph.* **96**:19.
Jaffe, L. F. (1979). Control of development by ionic currents. *Membrane Transduction Mechanisms* (R. A. Cone ve J. E. Dowling, ed.). Raven Press, New York.
Jaffe, S. (1988). Kauffman networks: Cycle structure of random clocked boolean networks. Doktora tezi., New York University.
Jahnke, E., Emde, F. ve Lusch, F. (1960). *Table of Higher Mathematical Functions.* McGraw-Hill, New York.
Janning, W. (1974). Entwicklungs-genetische untersuchungen an gynandern von *Drosophila melanogaster*. I: Deinneren organe der imago. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **174**:313.
Janning, W. (1978). Gynandromorph fate maps in *Drosophila. Genetic Mosaics and Cell Differentiation* (W. Gehring, ed.). Springer, New York.
Jeffries, C. (1974). Qualitative stability and digraphs in model eco-systems. *Ecology* **55**:1415.
Jencks, W. P. (1987). Economics of enzyme catalysis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.
Jerne, N. K. (1974). Toward a network theory of the immune system. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)* **125C**:373.
Jerne, N. K. (1984). Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol. Rev.* **79**:5.
Johnson, D. S. ve Papadimitriou, C. H. (1985). Computational complexity. *The Traveling Salesman Problem* (E. L. Lawler, J. K. Lenstra, A. H. Rinnoykan ve D. B. Shimoys, ed.). Wiley-Interscience, Chicester, İngiltere.
Joyce, G. F. (1987). Nonenzymatic template-directed synthesis of informational macromolecules. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.
Joyce, G. (1989). RNA evolution and the origins of life. *Nature* **338**:217.
Joyce, G. F. ve Orgel, L. E. (1986). Non-enzymatic template-directed synthesis on RNA random copolymers: Poly-(C,G) templates. *J. Mol. Biol.* **188**:433.
Joyce, G. F., Inoue, T. ve Orgel, L. E. (1984). Non-enzymatic template-directed synthesis on RNA random copolymers: Poly(C,U) templates. *J. Mol. Biol.* **176**:279.
Joyce, G. F., Schwartz, A. W., Miller, S. 1. ve Orgel, L. E. (1987). The case for an ancestral

genetic system involving simple analogues of the nucleotides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**:4398.

Jungck, J. R. ve Fox, S. W. (1973). Synthesis of oligonucleotides by proteinoid microspheres acting on ATP. *Naturwissenschaften* **60**:425.

Jurka, J. ve Smith, T. F. (1987). B turns in early evolution: Chirality, genetic code ve biosynthetic pathways. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Kaartinen, M., Griffiths, G. M., Markham, A. F. ve Milstein, C. (1983). mRNA sequences define an unusually restricted IgG response to 2-phenyloxazolone and its early diversification. *Nature* **304**:320.

Kabat, E. E. (1976). *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*. Holt, Rinehart and Winston, New York.

Kabat, E. A., Wu, T. T. ve Biolofsky, H. (1979). *Sequence of Immunoglobulin Chains*. National Institutes of Health, Bethesda, Md.

Kacser, H. ve Beeby, R. (1984). Evolution of catalytic proteins or on the origin of enzyme species by means of natural selection. *J. Mol. Evol.* **20**:38.

Kafatos, F. C. (1983). Structure, evolution ve developmental expression of the chorion multigene families in silkmoths and *Drosophila. Gene Structure in Regulation and in Development* (S. Subtelny ve F. C. Kafatos, ed.). Liss, New York.

Kaiser, C. A., Preuss, D., Grisafi, P. ve Botstein, D. (1987). Many random sequences functionally replace the secretion signal sequence of yeast invertase. *Science* **235**:312.

Kaltohoff, K. (1979). *Determinants of Spatial Organization* seminer kitabı (W. Gehring, ed.). Springer, New York.

Kalthoff, K. (1983). Cytoplasmic determinants in dipteran eggs. *Time, Space and Pattern in Embryonic Development* (R. A. Raff ve W. Jeffreys, ed.). Liss, New York.

Kalthoff, K. ve Sander, K. (1968). Der Entwicklungsgang der Missbildung "Doppelabdomen" impartiell UV-bestrahlten Ei von *Smitia parthenogenetica* (Dipt. Chironomidae). *Roux's Arch. Dev. Biol.* **161**:129.

Kamalay, J. C. ve Goldberg, R. B. (1980). Regulation of structural gene expression in tobacco. *Cell* **19**:935.

Kandler-Singer, I. ve Kalthoff, K. (1976). RNAase sensitivity of an anterior morphogenetic determinant in an insect egg (*Smithia* sp., Chironomidae, Diptera). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73:3739.

Karlsson, J. (1984). Morphogenesis and compartments in *Drosophila. Pattern Formation* (G. M. Malacinski ve S. V. Bryant, ed.). Macmillan, New York.

Karpen, G. H. ve Shubiger, G. (1981). Extensive regulatory capabilities of a *Drosophila* imaginal disk blastema. *Nature* **294**:744.

Karplus, M. ve Kushick, J. N. (1983). Dynamics of proteins: Elements and function. *Ann. Rev. Biochem.* **53**:263.

Karplus, M., Brunger, A. T., Elber, R. ve Kuriyan, J. (1987). Molecular dynamics: Applications to proteins. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Kauffman, S. A. (1969). Metabolic stability and epigenesis in randomly connected nets. *J. Theoret. Biol.* **22**:437.

Kauffman, S. A. (1971a). Gene regulation networks: A theory for their global structure and behavior. *Current Topics in Dev. Biol.* **6**:145.

Kauffman, S. A. (1971b). Cellular homeostasis, epigenesis and replication in randomly aggregated macromolecular systems. *J. Cybernetics* 1:71.

Kauffman, S. A. (1971c). Differentiation of malignant to benign cells. *J. Theoret. Biol.* **31**:429.

Kauffman, S. A. (1973). Control circuits for determination and transdetermination. *Science* 181:310.

Kauffman, S. A. (1974). The large-scale structure and dynamics of gene control circuits: An emsemble approach. *J. Theoret. Biol.* **44**: 167.

Kauffman, S. A. (1975). Control circuits for determination and transdermination: Interpreting positional information in a binary epigenetic code. *Cell Patterning.* (R. Porter ve J. Rivers, ed.), *CIBA Foundation Symposium*, cilt 29. Associated Scientific, Amsterdam.

Kauffman, S. A. (1978). A cartesian coordinate model of positional information in imaginal discs of *Drosophila*. 20'inci *Drosophila* Konferansı, Chicago.

Kauffman, S. A. (1979). The compartmental and combinatorial code hypothesis in *Drosophila* development. *Bioscience* **29**:581.

Kauffman, S. A. (1980). Heterotopic transplantation in the syncytial blastoderm of *Drosophila*: Evidence for anterior and posterior nuclear commitments. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **189**:135.

Kauffman, S. A. (1981). Pattern formation in the *Drosophila* embryo. *Philos. Trans. Roy. Soc. London B* **295**:567.

Kauffman, S. A. (1983). Developmental constraints: Internal factors in evolution. *Development and Evolution* (B. C. Goodwin, N. Holder ve C. G. Wylie, ed.). Cambridge University Press, Cambridge.

Kauffman, S. A. (1984a). Emergent properties in random complex automata. *Physica* **10D**:145.

Kauffman, S. A. (1984b). Pattern generation and regeneration. *Pattern Formation* (G. M. Malacinski ve S. V. Bryant, ed.). Macmillan, New York.

Kauffman, S. A. (1984c). Bifurcations in insect morphogenesis. *Aspects of Chemical Evolution* (G. Nicolis, ed.). Wiley, New York.

Kauffman, S. A. (1985a). Self-organization, selective adaptation and its limits: A new pattern of inference in evolution and development. *Evolution at the Crossroads* (J. DePew ve B. H. Weber, ed.). MIT Press, Cambridge, Mass.

Kauffman, S. A. (1985b). New questions in genetics and evolution. *Cladistics* 1:247.

Kauffman, S. A. (1986c) Developmental logic and its evolution. *BioEssays* **6**:82.

Kauffman, S. A. (1986b). Autocatalytic sets of proteins, *J. Theoret. Biol.* **119**:1.

Kauffman, S. A. (1986c). A framework to think about regulatory systems. *Integrating Scientific Disciplines* (W. Bechtel, ed.). Martinus Nijhoff, Dordrecht.

Kauffman, S. A. (1 986d). Boolean systems, adaptive automata, evolution. *Disordered Systems and Biological Organization* (E. Bienenstock, F. Fogelman-Soulie ve G. Weisbuch, ed.), Seri F: *Computer and Systems Sciences*, cilt 20. Springer, New York.

Kauffman, S. A. (1987b). Problems and paradigms: Developmental logic and its evolution. *BioEssays* **6**:82.

Kauffman, S. A. (1988). The evolution of economic webs. *The Economy as an Evolving Complex System: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (P. W. Anderson, J. Arrow ve D. Pines, ed.), cilt 5. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Kauffman, S. A. (1989a). Adaptation on rugged fitness landscapes. *Lectures in the Sciences of Complexity* (E. Stein, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Kauffman, S. A. (1989b). Principles of adaptation in complex systems. *Lectures in the Science of Complexity* (E. Stein, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Kauffman, S. A. (1991). Antichaos and adaptation. *Scientific American* **265**:78.

Kauffman, S. A. (1992). Applied molecular evolution. *J. Theoret. Biol.* **157**:1.

Kauffman, S. A. (1993). Whispers from Carnot. *Integrative Themes: A Proceedings Vo-*

lume in the Sante Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity (G. Cowan ve D. Pines, ed.), cilt 19. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Kauffman, S. A. ve Ballivet M. (1985). Process for obtaining DNA, RNA, peptides, polypeptides, or proteins by recombinant DNA techniques. Uluslararası patent uygulamaları.

Kauffman, S. A. ve Goodwin, B. C. (1990). Spatial harmonics and pattern specification in early *Drosophila* development. Part II: The four color wheel model. *J. Theoret. Biol.* **144**:321.

Kauffman, S. A. ve Johnsen, S. (1991). Coevolution to the edge of chaos: Coupled fitness landscapes, poised states ve coevolutionary avalanches. *J. Theoret. Biol.* **149**:467.

Kauffman, S. A. ve Johnsen, S. (1992). Coevolution to the edge of chaos: Coupled fitness landscapes, poised states ve coevolutionary avalanches. *Artificial Life II: A Proceedings Volume in the Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (C. G. Langton, J . D. Farmer, S. Rasmussen ve C. Taylor, ed.), cilt 10. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Kauffman, S. A. ve Levin, S. (1987). Towards a general theory of adaptative walks on rugged landscapes. *J. Theoret. Biol.* **128**:11.

Kauffman, S. A. ve Ling, E. (1980). Timing and heritability of the *Nasobemia* transformation in *Drosophila. Roux's Arch. Dev. Biol.* **189**:147.

Kauffman, S. A. ve Ling, E. (1981). Regeneration by complementary wing disc fragments of *Drosophila malanogaster. Dev. Biol.* **82**:238.

Kauffman, S. A. ve Shymko, R. M. (1982). Mitotic delay following inhibition by 5'-fluorodeoxyuridine of S-phase in *Physarum* is not due to delay in termination of s-phase. *J. Cell Sci.* **53**:143.

Kauffman, S. A. ve Smith, R. G. (1986). Adaptive automata based on Darwinian selection. *Physica* **22D**:68.

Kauffman, S. A. ve Stein, D. (1989). Application of the *NK* model of rugged landscapes to protein evolution and protein folding. American Association for the Advancement of Science on protein folding toplantı özeti.

Kauffman, S. A. ve Weinberger, E. D. (1989). The *NK* model of rugged fitness landscapes and its application to maturation of the immune response. *J. Theoret. Biol.* **141**:211.

Kauffman, S. A. ve Weinberger, E. D. (1991). The *NK* model of rugged fitness landscapes and its application to the maturation of the immune response. *J. Theoret. Biol.* **141**:211.

Kauffman, S. A. ve Wille, J. J. (1975). The mitotic oscillator in *Physarum polycephalum. J. Theoret. Biol.* **55**:47.

Kauffman, S. A., Shymko, R. ve Trabert, K. (1978). Control of sequential compartment formation in *Drosophila. Science* **199**:259.

Kauffman, S. A., Weinberger, E. D. ve Perelson, A. S. (1988). Maturation of the immune response via adaptive walks on affinity landscapes. *Theoretical Immunology I: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Kaufman, M. (1988). Role of multistability in an immune response model: A combined discrete and continuous approach. *Theoretical Immunology I: Sante Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Kaufman, M. ve Thomas, R. (1987). Model analysis of the bases of multistationarity in the humoral immune response. *J. Theoret. Biol.* **129**:141.

Kaufman, M., Urbain, J. ve Thomas, R. (1985). Towards a logical analysis of the immune response, *J. Theoret. Biol.* **114**:527.

Kaufman, T. C. (1983). The genetic regulation of segmentation in *Drosophila melanogaster*. *Time, Space and Pattern in Embryonic Development* (R. A. Ralf ve W. Jeffreys, ed.). Liss, New York.

Kaufman, T. C. ve Abbot, M. K. (1984). Homeotic genes and the specification of segment identity in the embryo and adult thorax of *Drosophila melanogaster*. *Molecular Aspects of Development* (G. M. Malacinski ve W. H. Klein, ed.). Plenum, New York.

Kay, P. S. ve Inoue, T. (1987) Implications of intermolecularly catalyzed reactions by the Tetrahymena ribozyme. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Kearney, J. F. ve Vakil, M. (1986). Functional idiotype networks during B-cell ontogeny. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)* **137C**:77.

Kennett, R. H., Denis, K. A., Tung, A. S. ve Kleinman, N. R. (1978). Hybrid plasmacytoma production: Fusions with adult spleen cells, monoclonal spleen fragments, neonatal spleen cells and human spleen cells. *Current Topics Microbiol. Immunol.* **81**:77.

Kenyon, D. H. ve Steinman, G. (1969). *Biochemical Predestination*. McGraw-Hill, New York.

Kernevez, J. P. (1980). *Enzyme Mathematics*. North Holland, Amsterdam.

Kettler, M. K., Ghent, A. W. ve Whitt, G. S. (1986). A comparison of phylogenies based on structural and tissue-expressional differences of enzymes in a family of teleost fishes (Salmoniformes: Umbridae). *Mol. Biol. Evol.* **3**:485.

Kilcherr, R., Baumgartner, S., Bopp, D., Frei, E. ve Noll, M. (1986). Isolation of the *paired* gene of *Drosophila* and its spatial expression during early embryogenesis. *Nature* 321:493.

Kimble, J. ve White, J. (1981). On the control of germ cell development in *Caenorhabdites elegans*. *Dev. Biol.* **81**:208.

Kimura, M. (1983). *The Neutral Theory of Molecular Evolution*. Cambridge University Press, New York.

Kimura, M. ve Ohta, T. (1971) *Theoretical Aspects of Population Genetics*. Princeton University Press, Princeton, N.J.

King, M. J. ve Wiltse, J. C. (1958). Derivative zeros and other data pertaining to Mathieu functions. Johns Hopkins Radiation Laboratory technical report, no. AF57. Johns Hopkins University, Baltimore.

Kirkpatrick, S. ve Toulouse, G. (1985). Configuration space analysis of the traveling salesman problem. *J. Physique* **46**:1277.

Kirkpatrick, S., Gelatt, C. D. ve Vecci, H. P. (1983). Optimization by simulated annealing. *Science* **220**:671.

Kleene, K. C. ve Humphreys, T. (1977). Similarity of hRNA sequences in blastula and pluteus stage sea urchin embryos. *Cell* **12**:143.

Kleene, K. C. ve Humphreys, T. (1985). Transcription of similar sets of rare maternal RNAs and rare nuclear RNAs in sea urchin blastulae and adult coelomocytes. *J. Embryol. Exp. Morph.* **85**:131.1

Klein, G. (1987). The approaching era of the tumor suppressor genes. *Science* **238**:1539.

Klibanov, A. M., Alberti, B. N. ve Marletta, M. A. (1982). Stereospecific oxidation of aliphatic alcohols catalyzed by galactos oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **10B**:804.

Klibanov, A. M., Berman, Z. ve Alberti, B. N. (1981). Preparative hydroxylation of aromatic compounds catalyzed by perosicase. *J. Am. Chem. Soc.* **103**:6263.

Knipple, D. C., Seifert, E., Rosenberg, U. B., Preiss, A. ve Jackle, H. (1985). Spatial and temporal patterns of *Kruppel* gene expression in early *Drosophila* embryos. *Nature* **317**:40.

Knowles, J. R. (1987). Tinkering with enzymes: What are we learning? *Science* **236**:1252.

Knudson, A. G. (1987). *Adv. Viral Oncol.* **7**:1.

Kohler, G. ve Milstein, C. (1976). Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion. *Eur. J. Immunol.* **6**:511.

Kolakofsky, D., Bellocq, R. ve Raju, R. (1987). The translational requirement for la cross virus S-mRNA synthesis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Kollar, E. J. ve Fisher, C. (1980). Tooth induction in chick epithelium: Expression of quiescent genes for enamel synthesis. *Science* **207**:993.

Korn, L. (1982). Transcription of *Xenopus* 5 S ribosomal RNA genes. *Nature* **295**:101.

Kornher, J. S. ve Brutlag, D. L. (1986). Proximity-dependent enhancement of Sgs-4 gene expression in *D. melanogaster. Cell* **44**:879.

Koshland, D. E. Jr. (1987). Evolution of catalytic function. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Krieg, P. A. ve Melton, D. A. (1987). An enhancer responsible for activating transcription at the mid-blastula transition in *Xeonopus* development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**:2331.

Kruger, K., Grabowski, P. J ., Zaug, A. J., Sands, J., Gottschling, D. E. ve Cech, T. R. (1982). Self-splicing RNA autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequences of *Tetrahymena. Cell* **31**:147.

Kuhn, H. ve Kuhn, C. (1978). Evolution of a genetic code simulated with a computer. *Origins of Life* **9**:135.

Kuhn, T. S. (1970). *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press, Chicago.

Kumar, S., Calef, E.,and Szybalski, W. (1970). Regulation of the transcription of *Escherichia coli* phage lambda by its early genes N and *tof. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 35. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Kurten, B. (1963). Return of a lost structure in the evolution of the felid dentition. *Soc. Scient. Fenn. Comm. Biol.* **26**:1.

Kurten, K. E. (1988a). Correspondence between neural threshold networks and Kauffman SEL Boolean cellular automata. *J. Phys. A: Math. Gen.* **21**:615.

Kurten, K. E. (1988b). Critical phenomena in model neural networks. *Phys. Lett. A* **129**:157.

LaBean, T. H., Butt, T. R. ve Kauffman, S. A. (1992). Evidence of significant secondary structure and collapsed conformations in a random sample of protein sequence space. Sixth Symposium of the Protein Society, bildiri sunumu, San Diego, Calif.

LaBean, T. H., Kauffman, S. A. ve Butt, T. R. (1992). Design, expression ve characterization of random sequence polypeptides as fusions with ubiquitin. *FASEB J.* **6**:A471.

Lam, K. S., Salmon, S. E., Hersh, E. M., Hruby, V. J., Kazmierski, W. M. ve Knapp, R. J. (1991). A new type of synthetic peptide library for identifying ligand-binding activity. *Nature 354*:82.

Lam, P. M. (1988). A percolation approach to the Kauffman model. *J. Statis. Phys.* **50**:1263.

Lamb, M. M. ve Daneholt, B. (1979). Characterization of active transcription units in Balbiani rings of *Chironomus tentans. Cell* **17**:835.

Land, H., Chen, A. C. Morgenstern, J. P., Parada, L. F. ve Weinberg, R. A. (1986). Behavior of *myc* and *ras* oncogenes in transformation of rat embryo fibroblasts. *Mol. and Cell Biol.* **6**:1917.

Lande, R. (1978). Evolutionary mechanisms of limb loss in tetrapods. *Evolution* **32**:73.
Langton, C. (1986). Studying artificial life with cellular automata. *Physica* **22D**:120.
Langton, C. (1990). Adaptation to the edge of chaos. Second Artificial Life Conference, bildiri sunumu, Santa Fe, N.M. Q
Langton, C. G. (1990). Computation to the edge of chaos: Phase transitions and emergent computation. *Physica* **42D**:12.
Langton, C. G. (1992). Adaptation to the edge of chaos. *Artificial Life II: A Proceedings Volume in the Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (C. G. Langton, J. D. Farmer, S. Rasmussen ve C. Taylor, ed.), cilt 10. Addison-Wesley, Reading, Mass.
Lawless, J. G. ve Boynton, C. G. (1973). Thermal synthesis of amino acids from a simulated primitive atmosphere. *Nature* **243**:405.
Lawrence, P. A. ve Morata, G. (1976a). The compartment hypothesis. *Insect Development*. Royal Entomological Society Symposium, no. 8. Blackwell, Oxford.
Lawrence, P. A. ve Morata, G. (1976b). Compartments in the wing of *Drosophila*: A study of the engrailed gene. *Dev. Biol.* **50**:321.
Lawrence, P. A. ve Morata, G. (1977). The early development of mesothoracic compartments in *Drosophila*. *Dev. Biol.* **56**:40.
Lawrence, P. A. ve Morata, G. (1979). *Determinants of Spatial Organization*, sempozyum kitabı (S. Subtelny ve I. R. Konigsberg, ed.). Academic Press, New York.
Leder, P., Battery, J ., Lenoir, G., Moulding, C., Murphy, W., Potter, H., Stewart, T. ve Taub, R. (1983). Translocations among antibody genes in human cancer. *Science* **222**:765.
Lehman, R. ve Ntisslein-Volhard C. (1987). *Hunchback*, a gene required for segmentation of an anterior and posterior region of the *Drosophila* embryo. *Dev. Biol.* **119**:402.
Lenat, D. B. (1977). Automated theory formation in mathematics. *Proceedings of the Fifth International Joint Conference on Artificial Intelligence*. Cambridge, Mass.
Lenat, D. B. (1980). The heuristics of nature: The plausible mutation of DNA. Report HPP-80-27, Department of Computer Science, Stanford University.
Lenoir, T. (1982). *The Strategy of Life*. Reidel, Dordrecht.
Lesk, A. M. ve Clothia, C. (1980). How different amino acid sequences determine similar protein structures: The structure and evolutionary dynamics of the globins. *J. Mol. Biol.* **136**:225.
Leuthausser, I. (1986). An exact correspondence between Eigen's evolution model and a twodimensional ising system. *J. Chem. Phys.* **94**:1884.
Levin, S. A. (1978). On the evolution of ecological parameters. *Ecological Genetics: The Interface* (P. F. Brussard, ed.). Springer, New York.
Levin, Y., Berger, A. ve Katchalski, E. (1956). Hydrolysis and transpeptidation of lysine peptides by trypsin. *Biochem. J.* **63**:308.
Levine, M. ve Harding, K. (1987). Spatial regulation of homeo box gene expression in *Drosophila*. *Oxford Surveys on Eukaryotic Genes* (N. MacLean, ed.). Oxford University Press, Oxford.
Levins, R. (1977). Qualitative analysis of complex systems. *Mathmatics and the Life Sciences* (D. E. Mathews, ed.), Lecture Notes in Biomathematics, cilt 18. Springer, New York.
Levinton, J. (1988). *Genetics, Paleontology ve Macroevolution*. Cambridge University Press, Cambridge.
Levy, W. B. ve McCarthy, B. J . (1975). Messenger RNA complexity in *Drosophila melanogaster*. *Biochemistry* **14**:2440.

Lewin, B. (1980). *Gene Expression* 2, 2. baskı. Wiley-Interscience, New York.
Lewin, B. (1987). *Genes*, 3. baskı. Wiley, New York.
Lewin, R. (1988). A lopsided view of evolution. *Science* **241**:291.
Lewis, E. B. (1978). A gene complex controlling segmentation in *Drosophila. Nature* **276**:565.
Lewis, E. B. (1981). Developmental genetics of the bithorax complex in *Drosophila. Development Biology Using Purified Genes* (D. D. Brown ve C. F. Fox, ed.). Academic Press, New York.
Lewis, J. (1981). Simpler rules of epimorphic regeneration: The polar coordinate model without polar coordinates. *J. Theoret. Biol.* **88**:371.
Lewis, J. (1982). Continuity and discontinuity in pattern formation. *Developmental Order: Its Origin and Regulation* (S. Subtelny, ed.). Liss, New York.
Lewis, R., Wakimoto, B., Denell, R. ve Kaufman, T. (1980). Genetic analysis of the *Antennapedia* gene complex (ANT-C) and adjacent chromosomal regions of *Drosophila melanogaster*. II: Polytene chromosome segments 84A-84B 1, 2. *Genetics* **95**:383.
Lewontin, R. C. (1974). *The Genetic Basis of Evolutionary Change.* Columbia University Press, New York.
Lewontin, R. C. ve Hubby, J. L. (1966). A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. II: Amount of variation and degree of heterozygosity in natural populations of *Drosophila pseudoobscura. Genetics* **54**:595.
Li, W. H. (1983). Evolution of duplicate genes and pseudogenes. *Evolution of Genes and Proteins*. (M. Nei ve R. K. Koehn, ed.). Sinauer, Sunderland, Mass.
Li, W.W. (1989). Mutual information functions of natural language texts. Working paper 89-008, Santa Fe Institute, Santa Fe, N.M.
Lieberman, D., Hoffman-Lieberman, B. ve Sachs, L. (1980). Molecular dissection of differentiation in normal and leukemic meyloblasts: Separately programmed pathways of gene expression. *Dev. Biol.* **79**:46.
Lienhrd, G. E. (1973). Enzymatic catalysis and transition-state theory. *Science* **180**:149.
Lin, S. ve Kernighan, B. W. (1973). An effective heuristic algorithm for the traveling salesman problem. *Oper. Res.* **21**:498.
Lindsley, D. L. ve Grell, E. H. (1968). Genetic variations of *Drosophila melanogaster*. Carnegie Institute, publication no. 627.
Lipmann, F. (1941). Metabolic generation and utilization of phosphate bond energy. *Adv. Enzymol.* 1:100.
Little, W. A. (1974). The existence of persistent states in the brain. *Math Biosci.* **19**:101.
Liu, C. P., Tucker, P.W., Mushinski, F. ve Blattner, F. R. (1980). Mapping of heavy gene chains for mouse immunoglobins. *Science* **209**:1348.
Lohrmann, R. ve Orgel, L. E. (1978). Preferential formation of (2'-5')-linked internucleotide bonds in nonenzymatic reactions. *Tetrahedron* **34**:853.
Lohs-Schardin, M., Cremer, C. ve Nüsslein-Volhard, C. (1979). A fate map for the larval epidermis of *Drosophila melanogaster*: Localized cuticle defects following irradiation of the blastoderm with an ultraviolet laser microbeam. *Dev. Biol.* **73**:239.
Longberg, N. ve Gilbert, W. (1985). Intron/exon structure of the chicken pyruvate kinase gene. *Cell* **4**:81.
Lorenz, E. N. (1963). Deterministic nonperiodic flow. *J. Atmos. Sci.* **20**:130.
Lovejoy, A. O. (1936). *The Great Chain of Being.* Harvard University Press, Cambridge, Mass.
Lowe, C. U., Rees, M. W. ve Markham, R. M. (1963). Synthesis of complex organic compounds from simple precursors: Formation of amino acids, amino-acid polymers,

fatty acids and purines from ammonium cyanide. *Nature* **199**:219.
Lyon, M. F. (1961). Gene activation in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* **190**:372.
Ma, J. ve Ptashne, M. (1987). A new class of yeast transcriptional activators. *Cell* **51**:113.
Maas, A. (1948). Uber die auslosbarkeit von temperaturmodifikationen wahrend der embryoanalentwicklung vor *Drosophila melanogaster*. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **143**:515.
MacArthur, R. H. ve Wilson, E. O. (1967). *The Theory of Island Biogeography*. Princeton University Press, Princeton, N.J.
MacDonald, N. (1983). *Trees and Networks in Biological Models*. Wiley, New York.
MacDonald, P. M. ve Struhl, G. (1986). A molecular gradient in early *Drosophila* embryos and its role in specifying the body pattern. *Nature* **324**:537.
MacDonald, P. M., Ingham, P. ve Struhl, G. (1986). Isolation, structure and expression of *even-skipped*: A second pair-rule gene of *Drosophila* containing a homeo box. *Cell* **47**:721.
MacIntyre, R. J. (1982). Regulatory genes and adaptation: Past, present and future. *Evol. Biol.* **15**:247.
Macken, C. A. ve Perelson, A. S. (1989). Protein evolution of rugged landscapes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**:6191.
Macklin, M. (1968). Biological phase relationships. *Nature* **217**:622.
Maizels, N. ve Weiner, A. M. (1987). Peptide-specific ribosomes, genomic tags ve the origin of the genetic code. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.
Maki, R., Roeder, W., Traunecker, A., Sidman, C., Wabl, M., Rasjhke, W. ve Tonegawa, S. (1981). The role of DNA rearrangement and alternate mRNA processing in the expression of immunoglobulin delta genes. *Cell* **24**:353.
Mandecki, W. (1990). A method for construction of long randomized open reading frames and polypeptides. *Prot. Engin.* **3**:221.
Mandel, J. L. ve Chambon, P. (1979). DNA methylation differences: Organ-specific variations in methylation pattern within and around ovalbumin and other chick genes. *Nucl. Acid Res.* **7**:2081.
Mandelbrot, B. (1977). *The Fractal Geometry of Nature*. Freeman, San Francisco.
Maniatis, T., Goodbuourn, S. ve Fischer, J. A. (1987). Regulation of inducible and tissue-especific gene expression. *Science* **236**:1237.
Manser, T., Wysocki, L. J., Gridley, T., Near, R. I. ve Gefter, M. L. (1985). The molecular evolution of the immune response. *Immunol. Today* **6**:94.
Margulis, L. (1970). *Origin of Eucaryotic Cells*. Yale University Press, New Haven, Conn.
Margulis, L. (1981). *Symbiosis in Cell Evolution*. Freeman, San Francisco.
Markert, C. L., Shaklee, J. B. ve Whitt, G. S. (1975). Evolution of a gene. *Science* **189**:102.
Markland, W., Roberts, B. L., Saxena, M. J., Guterman, S. K. ve Ladner, R. C. (1991). Design, construction and function of a multicopy display vector using fusions to the major coat protein of bacteriophage MI3. *Gene* **109**:13.
Martinez-Arias, A. ve White, R.A.H. (1987). *Ultrabithorax* and *engrailed* expression in *Drosophila* embryos mutant for segmentation genes of the pair-rule class. *Development* **102**:325.
Mavrothalassitis, G., Beal, G. ve Papas, T. S. (1990). Defining target sequences of DNA-binding proteins by random selection and PCR: Determination of the GCN4 binding sequence repertoire. *DNA and Cell Biol.* **9**:783.

May, R. M. (1973). *Stability and Complexity in Ecosystems.* Princeton University Press, Princeton, N.J.

May, R. M., ed. (1976). *Theoretical Ecology: Principles and Applications.* Saunders, Philadelphia.

May, R. M. ve Oster, G. F. (1976). Bifurcations and dynamic complexity in simple ecological models. *Am. Nat.* 110:573.

Mayer-Kress, G., ed. (1986). *Dimensions and Entropies in Chaotic Systems: Quantification of Complex Behavior.* Springer-Verlag, Berlin.

Maynard Smith, J. (1970). Natural selection and the concept of a protein space. *Nature* **225**:563.

Maynard Smith, J. (1974). The theory of games and the evolution of animal conflicts. *J. Theoret. Biol.* **47**:209.

Maynard Smith, J. (1976). What determines the rate of evolution? *Am. Nat.* 110:331.

Maynard Smith, J. (1982). *Evolution and the Theory of Games.* Cambridge University Press, Cambridge.

Maynard Smith, J. ve Price, G. R. (1973). The logic of animal conflict. *Nature* **246**:15.

Maynard Smith, J. ve Sondhi, K. C. (1960). The genetics of a pattern. *Genetics* **45**:1039.

Maynard Smith, J., Burian, R., Kauffman, S., Alberch, P., Campbell, J., Goodwin, B., Lande, R., Raup, D. ve Wolpert, L. (1985). Developmental constraints and evolution. *Qu. Rev. Biol.* **60**:265.

Mayr, E. (1942). *Systematics and the Origin of Species.* Columbia University Press, New York.

Mayr, E. (1982). *The Growth of Biological Thought.* Belknap Press, Cambridge, Mass.

Mayr, E. ve Provine, W. B., ed. (1980). *The Evolutionary Synthesis: Perspectives on the Unification of Biology.* Harvard University Press, Cambridge, Mass.

McCafferty, J., Jackson, R. H. ve Chiswell, D. J. (1991). Phage enzymes: Expression and affinity chromatography of functional alkaline phosphates on the surface of bacteriophage. *Prot. Engin.* **4**:955.

McClintock, B. (1956). Controlling elements and the gene. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 21. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

McCulloch, W. S. ve Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. Math. Biophys.* **5**:115.

McGinnis, W., Garber, R. L., Wirz, J . Kurioiwa, A. ve Gehring, W. J. (1984). A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell* **37**:403.

McKean, D., Huppi, K., Bell, M., Staudt, L., Gerhard, W. ve Weigert, M. (1984). Generation of antibody diversity in the immune response of BALB/c mice to influenza virus hemaglutinin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**:3180.

McKnight, S. ve Tjian, R. (1986). Transcriptional selectivity of viral genes in mammalian cells. *Cell* **46**:795.

McLachlan, N. W. (1947). *Theory and Applications of Mathieu Functions.* Clarendon Press, Oxford.

McNamara, M. K., Ward, R. E. ve Kohler, H. (1984). Monoclonal idiotape vaccine against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Science* **226**:1325.

Meijlink, F., Curran, T., Miller, A. D. ve Verma, I. M. (1985). Removal of a 67-base-pair sequence in the noncoding region of protooncogene *fos* converts it to a tranforming gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**:4987.

Meinhardt, H. (1977). A model of pattern formation in insect embryogenesis. *J. Cell Sci.* **23**:117.

Meinhardt, H. (1982). *Models of Biological Pattern Formation.* Academic Press, Londra.

Meinhardt, H. (1986). Hierarchal inductions of cell states: A model for segmentation in *Drosophila. J. Cell Sci. Suppl.* **4**:357.

Meinhardt, H. ve Gierer, A. (1974). Applications of a theory of biological pattern formation based on lateral inhibition. *J. Cell Sci.* **15**:1.

Meinhardt, H. ve Klingler, M. (1987). A model for pattern formation on the shells of molluscs. *J. Theoret. Biol.* **126**:63.

Menger, F. M. (1991). Groups of organic molecules that operate collectively. Agnew. *Chem. Int. Ed. Eng.* **30**:1086.

Meyer, A. Y. ve Richards, W. G. (1991). Similarity of molecular shape. *J. Computer-Aided Mol. Des.* **5**:427.

Miesfeld, R., Rusconi, S., Godowski, P. J. Maler, B. A., Okret, S., Wikstrom, A.-C., Gustaffson, J. A. ve Yamamoto, K. R. (1986). Genetic complementation of a glucocorticoid receptor deficiency by expression of cloned receptor cDNA. *Cell* **46**:389.

Miller, J. H. (1988). The evolution of automata in the repeated prisoner's dilemma. Doktora tezi., University of Michigan, Ann Arbor.

Miller, J. H., Coulondre, C., Hofer, M., Schmeissner, U., Sommer, H. ve Schmitz, A. (1979). Genetic studies of the *lac* repressor. IX: Generation of altered proteins by the suppression of nonsense mutations. *J. Mol. Biol.* **131**:191.

Miller, J. H. ve Forrest, S. (1989). The dynamical behavior of classifier systems. *Proceedings of the International Conference on Genetic Algorithms* (J. D. Shaffer, ed.). Morgan Kaufmann, Los Altos, Calif.

Miller, J. H. ve Forrest, S. (1990). Emergent behaviors of classifier systems. *Physica* **42D**:213.

Miller, S. L. (1953). Production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science* **117**:528.

Miller, S. L. (1955). Production of some organic compounds under possible primitive earth conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **77**:2351.

Miller, S. L. (1957). The formation of organic compounds on the earth. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **69**:260.

Miller, S. L. (1987). Which organic compounds could have occurred on the prebiotic earth? *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Miller, S. L., Urey, H. C. ve Oro, J. (1976). Origin of organic compounds of the primitive earth and in meteorites. *J. Mol. Evol.* **9**:59.

Milstein, C. (1986). From antibody strucutre ot immunological diversification of the immune response. *Science* **231**:1261 .

Minsky, M. L. (1967). *Computation: Finite and Infinite Machines.* Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J.

Mintz, B. ve Illmensee, K. (1975). Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**:3585.

Mirsky, A. E. ve Osawa, S. (1961). *The Cell,* cilt 4. Academic Press, New York.

Mitchison, G. J. (1977). Phylotaxis and the fibonacci series. *Science* **196**:270.

Mitchison, J. M. (1971). *The Biology of the Cell Cycle.* Cambridge University Press, Cambridge.

Mittenthal, J. E. (198 1). The rule of normal neighbors: A hypothesis for morphogenetic pattern regulation. *Dev. Biol.* **88**:15.

Mohler, J. ve Wieschaus, E. F. (1986). Dominant maternal-effect mutations of *Drosophila melanogaster* causing the production of double-abdomen embryos. *Genetics* **1122**:802.

Monia, B. P. (1989). Structure and function of ubiquitin and its carboxyl extension proteins. Doktora tezi., University of Pennsylvania.

Monod, J. (1971). Chance and Necessity (A. Wainhouse, çev.). Knopf, New York.

Monod, J. Changeux, J . P. ve Jacob, F. (1963). Allosteric proteins and cellular control mechanisms. *J. Mol. Biol.* **6**:306.

Morata, G. (1975). Analysis of gene expression during development in the homeotic mutant *Contrabithorax* of *Drosophila melanogaster*. *J Embryol. Exp. Morph.* **34**:19.

Morata, G. ve Lawrence, P. A. (1975). Control of compartment development by the *engrailed* gene in *Drosophila. Nature* 255:614.

Morata, G. ve Lawrence, P. A. (1977). Homeotic genes control compartments and cell determination in *Drosophila. Nature* **265**:211.

Morata, G. ve Lawrence, P. A. (1978). Anterior and posterior compartments in the head of *Drosophila. Nature* **274**:473.

Morowitz, H. (1968). *Energy Flow and Biology: Biological Organization as a Problem in Thermal Physics*. Academic Press, New York.

Morse, P. M. ve Feshbach, H. (1953). *Methods of Theoretical Physics*. McGraw-Hill, New York.

Muldoon, J. J ., Evans, T. E., Nygaard, O. F. ve Evans, H. H. (1971). Control of DNA replication by protein synthesis at defined times during the s period in *physarum polycephalum. Biochem. Biophys. Acta* **247**:310.

Muller, H. J. (1932). Some genetic aspects of sex. *Am. Nat.* **66**:118.

Muller, H. J. (1950a). Our load of mutations. *Am. J. Human Genet.* **2**:111.

Muller, H. J. (1950b). Evidence of the precision of genetic adaptation. *The Harvey Lectures*, seri 43, 1947-1948. Thomas, Springfield, Ill.

Muller-Hill, B., Rickenberg, H. V. ve Wallenfels, K. (1964). Specificity of the induction of the enzymes of the *lac* operon in *Escherichia coli. J. Mol. Biol.* **10**:303.

Murray, J. D. (198 la). On pattern formation for lepidopteran wing patterns and mammalian coat markings. *Philos. Trans. Roy. Soc. London B* **295**:473.

Murray, J. D. (198 lb). A pre-pattern formation mechanism for animal coat markings. *J. Theoret. Biol.* **88**:161.

Murray, J. D. (1989). *Mathematical Biology*. Springer, New York

Nanney, D. L. ve Rudzinska, M. A. (1960), *The Cell*, cilt 4. Academic Press, New York.

Nash, J. F. (1951). Noncooperative games. Ann. Math. 54:289.

Nei, M. (1975). *Molecular Population Genetics and Evolution*. North Holland, Amsterdam.

Neubauer, Z. ve Calef, E. (1970). Immunity phase shift in defective lysogens: Nonmutational hereditary change of early regulation of prophage. *J. Mol. Biol.* **51**:1.

Neumann, H., Levin, Y., Berger, A. ve Katchalski, F. (1959). Pepsin-catalyzed transpeptidation of the amino transfer type. *Biochemistry* **73**:33.

Neurath, H. (1984). Evolution of proteolytic enzymes. *Science* **224**:350.

Newell, A. ve Rosenbloom, P. (1981). *Cognitive Skills and Their Cognition*. Erlbaum, Hillsdale, N.J.

Newman, S. A. ve Rice, S. A. (1971). Model for constraint and control in biochemical networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68**:92.

Newman, S. M. Jr. ve Schubiger, G. (1980). A morphological and developmental study of *Drosophila* embryos ligated during nuclear mutliplication. *Dev. Biol.* **79**:128.

Ng, S.-Y., Parker, C. S. ve Roeder, R. G. (1979). Transcription of cloned *Xenopus laervis* RNA polymerase III in reconstituted systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**:136.

Nicolis, G. ve Prigogine, I. (1977). *Self-Organization in Nonequilibrium Systems*. Wiley-Interscience, New York.

Niesert, U., Harnasch, D. ve Bresch, C. (1981). Origin of life between Scylla and Charybdis. *J. Mol. Evol.* **17**:348.

Ninio, J . (1970). *Approaches moleculaires de l 'evolution, collection de biologie evolutive*. Masson, Paris.

Noda, M., Selinger, Z., Scolnick, E. M. ve Bassin, R. H. (1983). Flat revertants isolated from Kirsten sarcoma virus-transformed cells are resistant to the action of specific oncogenes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**:5602.

North, J., Chu, N. R., Chan, A., Steele, J. K., Singhai, R., Strammers, A. T. ve Levy, J. G. (1988). Idiotypic control of the immune response to ferredoxin. *Theoretical Immunology II: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Nothiger, R. (1972). The larval development of imaginal discs. *Results and Problems in Cell Differentiation* (V.C.H. Urspung ve R. Nothiger, ed.). Springer-Verlag, Berlin.

Nothiger, R. ve Gehring, W. (1973). *Development Systems II: Insects*'de (S. Counce ce C. H. Waddington, ed.). Academic Press, New York.

Nüsslein-Volhard, C. (1977). Genetic analysis of pattern formation in the embryo of *Drosophila melanogaster*: Characterization of the maternal-effect mutant *bicaudal. Roux's Arch. Dev. Biol.* **183**:249.

Nüsslein-Volhard, C. ve Wieschaus, E. (1980). Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila. Nature* **287**:795.

Nüsslein-Volhard, C., Frohnhofer, H. G. ve Lehmann, R. (1987). Determination of anteroposterior polarity in *Drosophila. Science* **238**:1676.

Odell, G. Oster, G., Burnside, B. ve Alberch, P. (1981). The mechanical basis of morphogenesis. I: Epithelial folding and invagination. *Dev. Biol.* **85**:446.

O'Farrell, P. H. (1975). High-resolution two-dimensional gel electrophoresis of proteins. *J. Biol. Chem.* **250**:4007.

O'Farrell, P. H., Desplan, C., DiNardo. S., Kassis, J. A., Kuner, J. M., Sher, E., Theis, J. ve Wright, D. (1985). Embryonic pattern in *Drosophila*: The spatial distribution and sequencespecific DNA binding of *engrailed* protein. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 50. Cold Spring Harbor Laboratory. Cold Spring Harbor, N.Y.

Ohta, T. (1983). On the evolution of multigene families. *Theoret. Pop. Biol.* **23**:216.

Ohta, T. ve Dover, G. (1983). Population genetics of multigene families that are dispersed into two or more chromosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**:4079.

Ohta, T. ve Kimura, M. (1971). On the constancy of the evolutionary rates of cistrons. *J. Mol. Evol.* **1**:18.

Okada, M., Kleinman, I. A. ve Schneiderman, H. A. (1974). Chimeric *Drosophila* adults produced by transplantation of nuclei into specific regions of fertilized eggs. *Dev. Biol.* **39**:286.

Olby, R. C. (1979). Mendel no Mendelian? *His. Sci* **17**:53.

Oldenburg, K. R., Loganathan, D., Goldstein, I. J., Schultz, P. G. ve Gallop, M. A. (1992). Peptide ligands for a sugar-binding protein isolated from a random peptide library. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**:5393.

Oliphant, A. R. ve Struhl, K. (1987). The use of random-sequence oligonculeotides for determining consensus sequences. *Methods Enzymol.* **155**:568.

Oliphant, A. R. ve Struhl, K. (1989). An efficient method for generating proteins with altered enzymatic properties: Application to β-lactamase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**:9094.

Oliphant, A., Nussbaum, A. I. ve Stuhl, K. (1986). Cloning of random-sequence oligodeoxynucleotides. *Gene* **44**:177.

Oparin, A. I. (1957). *The Origin of Life on Earth.* Academic Press, New York.

Oparin, A. I. (1966). *The Origin and Initial Development of Life.* Meditsina, Moscow.

Oparin, A. I. (1971). Routes for the origin of the first forms of life. *Sub. Cell. Biochem.* 1:75.

Orgel, L. E. (1963). The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **49**:517.

Orgel, L. E. (1986). RNA catalysis and the origins of life. *J. Theoret. Biol.* **123**:127.

Orgel, L. E. (1987). Evolution of the genetic apparatus: A review. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York.

Orgel, L. E. ve Miller, S. (1974). *The Origins of Life on the Earth.* Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J.

Oro, J. ve Kimball, A. P. (1961). Synthesis of purines under possible primitive earth conditions. I: Adenine from hydrogen cyanide. *Arch. Biochem. Biophys.* **94**:221.

Oro, J. ve Kimball, A. P. (1962). Synthesis of purines under possible primitive earth conditions. II: Purine intermediates from hydrogen cyanide. *Arch. Biochem. Biophys.* **96**:293.

Oster, G. (1988). Lateral inhibition models of developmental processes. *Math. Biosci.* **90**:265.

Oster, G. ve Alberch, P. (1982). Evolution and bifurcation of developmental patterns. *Evolution* **36**:444.

Oster, G. ve Murray, J. D. (1989). Pattern formation models and developmental constraints. *J. Exp. Zool.* **251**:186.

Oster, G. ve Odell, G. (1984). The mechanochemistry of cytogenesis. *Physica* **12D**:333.

Oster, G., Alberch, P., Murray, J. D. ve Shubin, N. (1988). Evolution and morphogenetic rules: The shape of the vertebrate limb in ontogeny and phylogeny. *Evolution* **42**:862.

Ouweneel, W. J. (1976). Developmental genetics of homeosis. *Adv. Genet.* **18**:179.

Overall, R. ve Jaffe, L. F. (1985). Patterns of ionic current through *Drosophila* follicles and eggs. *Dev. Biol.* **108**:102.

Packard, N. (1988). Adaptation to the edge of chaos. *Complexity in Biologic Modelling* (S. Kelso ve M. Shlesinger, ed.).

Packard, N. H., Crutchfield, J. P., Farmer, J. D. ve Shaw, R. S. (1980). Geometry from a time series. *Phys. Rev. Lett.* **45**:712.

Paecht-Horowitz, M. ve Katchalsky, A. (1973). Synthesis of amino acyl-adenylates under prebiotic conditions. *J. Mol. Evol.* **2**:91.

Paecht-Horowitz, M., Berger, J. ve Katchalsky, A. (1970). Prebiotic synthesis of polypeptides by heterogeneous polycondensation of amino-acid adenylates. *Nature* **228**:636.

Paigen, K. (1979). *Physiological Genetics* (J. G. Scandalias, ed.). Academic Press, New York.

Palmer, E. M. (1985). *Graphical Evolution: An Introduction to the Theory of Random Graphs.* Wiley, New York.

Palmer, R. (1988). Statistical mechanics approaches to complex optimization prob-

lems. *The Economy as an Evolving Complex System: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (P. W. Anderson, J . Arrow ve D. Pines, ed.), cilt 5. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Palmer, R. ve Pond, C. M. (1979). Internal field distributions in model spin-glasses. *J. Phys. F-Metal Physics* **9**:1451.

Parker, C. S. ve Topol, J. (1984). A *Drosophila* RNA polymerase II transcription factor contains a promoter region-specific DNA-binding activity. *Cell* **36**:357.

Parmley, S. F. ve Smith, G. (1988). Antibody-selectable filamentous fd phage vectors: Affinity purification of target genes. *Gene* **73**:305.

Patterson, C., ed. (1987). *Molecules and Morphology in Evolution: Conflict or Compromise?* Cambridge University Press, Cambridge.

Paul, J. (1988). *Theories of Carcinogenesis* (O. H. Iverson, ed.). Hemisphere, Washington, D. C.

Pei, D., Ulrich, H. D. ve Schultz, P. G. (1991). A combinatorial approach toward DNA recognition. *Science* **253**:1408.

Perelson, A. S. (1988). Toward a realistic model of the immune system. *Theoretical Immunology II: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Perelson, A. S. ve Oster, G. F. (1979). Theoretical studies of clonal selection: Minimal antibody repertoire size and reliability of self-nonself discrimination. *J. Theoret. Biol.* **81**:645.

Perlmutter, R. M. (1984). The molecular genetics of phosphocholine-binding antibodies. *The Biology of Idiotypes* (M. I. Greene ve A. Nisonoff, ed.). Plenum, New York.

Peterson, P. A. (1981). Diverse expression of controlling element components in maize: Test of a model. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 45. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y..

Pierre, J . ve Laval, J. (198 1). Specific nicking of DNA at apurinic sites by peptides containing aromatic residues. *J. Biol. Chem.* **256**:10217.

Pimm, S. L. (1982). *Food Webs*. Chapman and Hall, Londra.

Pineda, F. J. (1987). Generalization of back-propagation to recurrent neural networks. *Phys. Rev. Lett.* **59**:2229.

Plückhun, A. ve Ge, L. (1991). The rationality of random screening—effrcient methods of selection of peptides and oligonucleotide ligands. *Agnew. Chem. Int. Ed. Eng.* **30**:296.

Pollack, S. J. ve Schultz, P. G. (1987). Antibody catalysis by transition state stabilization. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Pollack, S. J., Jacobs, J . W. ve Schultz, P. G. (1986). Selective chemical catalysis by an antibody. *Science* **234**:1570.

Ponder, J.W. ve Richards, F. M. (1987). Internal packing and protein structrual classes. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Popper, K. R. (1963). *Conjectures and Refutations: The Growth of Scientific Knowledge*. Harper & Row, New York.

Postlethwait, J. H. (1974). Development of the temperature-sensitive homeotic mutant opthalmoptera of *Drosophila melanogaster*. *Dev. Biol.* **36**:212.

Postlethwait, J. H. ve Schneiderman, H. A. (1971). Pattern formation and determination in the antenna of the homeotic mutant *Antennapedia* of *Drosophilia melanogaster*. *Dev. Biol.* **25**:606.

Postlethwait, J. H. ve Schneiderman, H.A. (1974). Developmental genetics of *Drosophila* imaginal discs. *Ann. Rev. Genet.* **7**:381.

Postlethwait, J. H., Bryant, P. ve Schubiger, G. (1972). The homeotic effect of tumerus head in *Drosophila melanogaster. Dev. Biol.* **29**:337.

Potter, M. (1971). Myeloma proteins (M-components) with antibody-like activity. N. Engl. J. Med. **284**:831.

Potter, H., Weir, L. ve Leder, P. (1984). Enhancer-dependent expression of human K-immunoglobulin genes introduced into mouse pre-B lymphocytes by electroporation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**:7161.

Poulson, D. F. (1950a). Histogenesis, organogenesis ve differentiation in the embryo of *Drosophila melanogaster* Meigen. *The Biology of Drosophila* (M. Demerec, ed.). Hafner, New York.

Poulson, D. F. (1950b). Histogenesis, organogenesis and differentiation in the embryo of *Drosophila melanogaster. Dev. Biol.* **74**:286.

Preiss, A., Rosenberg, U. B., Kienlin, A., Seifert, E. ve Jackle, H. (1985). Molecular genetics of *Kruppel*, a gene required for segmentation of the *Drosophila* embryo. *Nature* **313**:27.

Press, J. L. ve Klinman, N. R. (1974). Frequency of hapten-specific B cells in neonatal and adult mouse spleen. Eur. J. Immunol. **4**:155.

Provine, W. B. (1971). *The Origins of Theoretical Population Genetics.* University of Chicago Press, Chicago.

Provine, W. B. (1986). *Sewall Wright and Evolutionary Biology*. University of Chicago Press, Chicago.

Ptashne, M. (1986). *A Genetic Switch.* Cell Press and Blackwell Scientific, Cambridge, Mass., and Palo Alto, Calif.

Quine, W. (1961). *From a Logical Point of View*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Rabinowitz, Z. ve Sachs, L. (1970). Control of the reversion properties in transformed cells. *Nature* **225**:136.

Raff, R.A. ve Kaufman, T. C. (1983). *Embryos, Genes and Evolution*. Macmillan, New York.

Raines, R. T., Straus, D. R., Gilbert, W. ve Knowles, F.R.S. (1986). The kinetic consequences of altering the catalytic residues of triosephosphate isomerase. *Philos. Trans. Roy. Soc. London B A* **317**:371.

Raines, R. T., Sutton, E. T., Straus, D. R., Wilber, W. ve Knowles, J. R. (1986). Reaction energetics of a mutant triosephosophate isomerase in which the active-site glutamate has been changed to aspartate. *Biochemistry* **25**:7142.

Rasmussen, S. (1989). Toward a quantitative theory of the origin of life. *Artificial Life: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (C. G. Langton, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Raup, D. M. (1968). Theoretical morphology of echinoid growth. *J. Paleont.* **42**:50.

Raup, D. M. (1972). Taxonomic diversity during the Phanerozoic. *Science* **177**:1065.

Raup, D. M. (1983). On the early origins of major biologic groups. *Paleobiology* **9**:107.

Raup, D. M. (1986). Biological extinction in earth history. *Science* **231**:1528.

Raup, D. M. ve Gould, S. J. (1974). Stochastic simulation and evolution of morphology: Towards a nomothetic paleontology. *Syst. Zool.* **23**:305.

Raup, D. M., Gould, S. J., Schopf, T.J.M. ve Simberloff, D. (1973). Stochastic models of phylogeny and the evolution of diversity. *J. Geol.* **81**:525.

Read, R. C. (1976). The enumeration of acyclic chemical compounds. *Chemical Applications of Graph Theory* (A. T. Balaban, ed.). Academic Press, Londra.

Rebek, J., Jr. (1991). Molecular recognition and the development of self-replicating systems. Experimentia **47**:1096.

Rechenberg, I. (1973). Evolutionsstrategie. Friedrich Frommann Verlag, Stuttgart.

Reinitz, J . ve Levine, M. (1990). Control of the initiation of homeotic gene expression by the gap genes: *Giant* and *tailless* in *Drosophila*. *Dev. Biol.* **140**:57.

Rendel, J. M. (1967). *Canalization and Gene Control.* Academic Press, New York.

Rendel, J. M. (1979). Canalization and selection. *Quantitative Genetic Variation* (J. N. Thompson ve J. M. Thoday, ed.). Academic Press, New York.

Richardson, J. S. (1981). Anatomy and taxonomy of protein structure. *Adv. Protein Chem.* **34**:167.

Richter, R. H. (1978). The network idea and the immune response. *Theoretical Immunology* (G. I. Bell, A. S. Perelson ve G. H. Pimbley, ed.). Marcel Dekker, New York.

Riedl, R. (1978). *Order in Living Organisms* (R.P.S. Jeffries, çev.). Londra.

Rigby, P.W.J., Burleigh, B. D., Jr. ve Hartley, B. S. (1974). Gene duplication in experimental enzyme evolution. *Nature* **251**:200.

Roberts, B. L., Markland, W., Ley, A. C., Kent, R. B., White, D. W., Guterman, S. K., and Ladner, R. C. (1992). Directed evolution of a protein: Selection of potent neutrophil elastase inhibitors displayed on MI3 fusion phage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**:2429.

Robertson, D. L ve Joyce, G. F. (1990). Selection *in vivo* of an RNA enzyme that specifically cleaves single-stranded DNA. *Nature* **344**:467.

Roder, H., Elove, G. A. ve Englander, S. W. (1988). Structural characterization of folding intermediates in cytochrome *c* by H-exchange labelling and proton NMR. *Nature* **335**:700.

Rodgers, M. ve Shearn, A. (1977). Patterns of protein synthesis in imaginal discs of *Drosophila melanogaster*. *Cell* **12**:915.

Rohlfing, D. L. ve Fox, S. W. (1969). Catalytic activities of thermal poly-anhydro-a-amino acids. *Adv. Catal.* **20**:373.

Rokshar, D. S., Anderson, P. W. ve Stein, D. L. (1986). Self-organization in prebiological systems: Simulation of a model for the origin of genetic information. *J. Mol. Evol.* **23**:110.

Root-Bernstein, R. S. (1983). Protein replication by amino acid pairing. *J. Theoret. Biol.* **100**:99.

Rose, S. M. (1962). Tissue-arch control of regeneration in the amphibian limb. *Symp. Soc. Study Dev. Growth* **20**:153.

Rosenzweig, M. L. ve Taylor, J. A. (1980). Speciation and diversity in Ordovician invertebrates: Filling niches quickly and carefully. *Oikos* **35**:236.

Rosenzweig, M. L., Brown, J. S. ve Vincent, T. L. (1987). Red queens and ESS: The coevolution of evolutionary rates. *Evol. Ecol.* 1:59.

Rossler, O. (1971). A system-theoretic model of biogenesis. *Z. Naturforsch* **B266**:741.

Rossler, O. (1974). Chemical automata in homogeneous and reaction-diffusion kinetics. *Notes Biomath.* **B4**:399.

Rossler, O. (1983). Deductive prebiology. *Molecular Evolution and the Prebiological Paradigm* (K. L. Rolfing, ed.). Plenum, New York.

Roughgarden, J. (1979). *Theory of Population Genetics and Evolutionary Ecology: An Introduction.* Macmillan, New York.

Rubin, H. ve Sitgreave, R. (1954). Probability distributions related to random transformations on a finite set. Technical report, no. 19A, Applied Mathematics and Statistics Laboratory, Stanford University.

Ruelle, D. (1979). Sensitive dependence on initial condition and turbulent behavior of dynamical systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **316**:408.

Rummelhart, D. E., McClelland, J . L. ve the PDP research group (1986). *Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition*, cilt 1 ve 2. Bradford, Cambridge, Mass.

Russell, M. A. (1978). A spherical coordinate model of positional information. 20th Annual *Drosophila* Conference, bildiri, Chicago.

Russell, M. A. (1985). Positional information in insect segments. *Dev. Biol.* **108**:269.

Sablitzky, F., Weisbaum, D. ve Rajewsky, K. (1985). Sequence analysis of non-expressed immunoglobulin heavy-chain loci in clonally related, somatically mutated hybridoma cells. *EMBO J.* **4**:3435.

Sablitzky, F., Wildner, G. ve Rajewsky, K. (1985). Somatic mutation and clonal expansion of B cells in an antigen-driven immune response. *EMBO J.* **4**:345.

Sacks, D. L., Kirchhoff, L. V., Hieny, S. ve Sher, A. (1985). Molecular mimicry of a carbohydrate epitope on a major surface glycoprotein of *trypanosoma cruzi* by using anti-idiotypic antibodies. *J. Immunol.* **135**:4155.

Sakoyama, Y. ve Okubo, S. (1981). Two-dimensional gel patterns of protein species during development of *Drosophila* embryos. *Dev. Biol.* **81**:361.

Sampsell, B. M. ve Held, W. A. (1985). Variation in the major urinary protein multigene family in wild-derived mice. *Genetics* **109**:549.

Sander, K. (1975). Pattern specification in the insect embryo. *Cell Patterning* (R. Porter ve J. Rivers, ed.), *CIBA Foundation Symposium*, cilt 29. Associated Scientific, Amsterdam.

Sander, K. (1977). Current understanding of cytoplasmic control centers. *Insect Embryology* (S. W. Vischer, ed.). Montana State University Press,

Sander, K. (1980). Pattern generation and pattern conservation in insect ontogenesis: Problems, data ve models. *Progress in Developmental Biology* (H. W. Sauer, ed.). Fischer-Verlag, New York.

Sander, K. (1984). Embryonic pattern formation in insects: Basic concepts and their experimental foundations. *Pattern Formation* (G. M. Malacinski ve S. V. Bryant, ed.). Macmillan, New York.

Sanderson, M. J. ve Donoghue, M. J. (1989). Patterns of variation in levels of homoplasy. *Evolution* **43**:1781.

Sang, J. H. ve McDonald, J. M. (1954). Production of phenocopies in *Drosophila* using salts, particularly sodium metaborate. *J. Genet.* **52**:392.

Saxen, L. ve Toivonen, S. (1962). *Primary Embryonic Induction.* Logos, Londra.

Schaffer, W. M. ve Kott, M. (1986). Differential systems in ecology and epidemiology. *Chaos* (A. V. Holden, ed.). Princeton University Press, Princeton, N.J.

Schlissel, M. S. ve Brown, D. D. (1984). The transcriptional regulation of *Xenopus* 5 S RNA genes in chromatin: The roles of active stable transcription complex and histone H1. *Cell* **37**:903.

Schlomchik, M. J., Pisetsky, D. S. ve Weigert, M. G. (1987). The structure and function of anti-DNA autoantibodies derived from a single autoimmune mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**:9150.

Schrieber, A. B., Courand, P. O., Andre, C., Vray, B. ve Strosberg, D. A. (1980). Anti-alprenolol anti-idiotypic antibodies bind to B-andrenergic receptors and modulate catecholaminesensitive adrenylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**:7385.

Schrödinger, E. (1944). *What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell.* Cambridge University Press, Cambridge.

Schubiger, G. (1976). Adult differentiation from partial *Drosophila* embryos after egg ligation during stages of nuclear multiplication and cellular blastoderm. *Dev. Biol.* **50**:476.

Schubiger, G. ve Karpen, G. (1981). Extensive regulatory capabilities of a *Drosophila* iminginal disk blastema. *Nature* **294**:744.

Schubiger, G. ve Schubiger, M. (1978). Distal transformation in *Drosophila* leg imaginal disc fragments. *Dev. Biol.* **67**:286.

Schubiger, G. ve Wood, W. J. (1977). Determination during early embryogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Am. Zool.* **17**:565.

Schulz, G. E. ve Schirmer, R. H. (1979). *Principles of Protein Structure*. Springer, NewYork.

Schuster, P. (1986). The physical basis of molecular evolution. *Chemica Scripta* **26B**:27.

Schuster, P. (1987). Structure and dynamics of replication-mutation systems. *Physica Scripta* **35**:402.

Schutzenberger, M. P. (1967). Algorithms and the Neo-Darwinian theory of evolution. *Mathematical Challenges to the Neo-Darwinian Interpretation of Evolution* (P. S. Moorhead ve M. M. Caplan, ed.). Wistar Institute Press, Philadelphia.

Schwartz, A. W. ve Chittenden, G.J.F. (1977). Synthesis of uracil and thymine under simulated prebiotic conditions. *Biosystems* **9**:87.

Schwartz, A. W. ve Orgel, L. E. (1985). Template-directed synthesis of novel nucleic acidlike structures. *Science* 228:585.

Scott, J. K. ve Smith, G. P. (1990). Searching for peptide ligands with an epitome library. *Science* **249**:386.

Scott, J. K., Loganathan, D., Easley, R. B., Gong, X. Y. ve Goldstein, I. J. (1992). A family of concanavalin A-binding peptides from a hexapeptide epitope library. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**:5398.

Scott, M. P. ve Carroll, S. B. (1987). The segmentation and homeotic gene network in early *Drosophila* development. *Cell* **51**:689.

Scott, M. P. ve Weiner, A. J. (1984). Structural relationships among genes that control development: Sequence nomology between the *Antennapedia, Ultrabithorax* ve *Fushi tarazu* loci of *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**:4115.

Sege, K. ve Peterson, P. A. (1983). Use of antiidiotypic antibodies as cell-surface receptor probes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**:2443.

Segel, L. A. ve Perelson, A. S. (1988). Computations in shape space: A new approach to immune network theory. *Theoretical Immunology II: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Sellers, P. H. (1970). Combinatorial analysis of a chemical network. *J. Franklin Inst.* **290**:113.

Sellers, P. H. (1971). An introduction to a mathematical theory of chemical reaction networks, I. *Arch. Rat. Mech. Anal.* **44**:23.

Sellers, P. H. (1972). An introduction to a mathematical theory of chemical reaction networks, II. *Arch. Rat. Mech. Anal.* **44**:376.

Sellers, P. H. (1984). Combinatorial classification of chemical mechanisms. *SIAM J. Appl. Math.* **44**:784.

Shai, Y., Flashner, M. ve Chaiken, I. M. (1987). Antisense peptide recognition of sense peptides: Direct quantitative characterization with the ribonuclease S-peptide system using analytical high-performance affinity chromatography. *Biochemistry* **26**:669.

Shapiro, R. (1986). *Origins. A Skeptic's Guide to the Creation of Life on Earth*. Summit Books, New York.

Shearn, A., Rice, T., Garen, A. ve Gehring, W. (1971). Imaginal disc abnormalities in lethal mutants of *Drosophila. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68**:2594.

Shenkin, P. S., Yarmush, D. L., Fine, R. M., Wang, H. ve Levinthal, C. (1987). Predicting antibody hypervariable loop conformation. I: Ensembles of random conformations for ringlike structures. *Biopolymers* **26**:2053.

Sherlock, R. A. (1979a). Analysis of the behavior of Kauffman binary networks. I: State space description of limit cycle lengths. *Bull. Math. Biol.* **41**:687.

Sherlock, R. A. (1979b). Analysis of the behavior of Kauffman binary networks. II: The state cycle fraction for networks of different connectivities. *Bull. Math. Biol.* **41**:707.

Sherman, F. ve Helms, C. (1978). A chromosomal translocation causing overproduction of iso-2-cytochrome *c* in yeast. *Genetics* **88**:689.

Sherrington, D. ve Kirkpatrick, S. (1975). Solvable model of a spin glass. *Phys. Rev. Lett.* **35**:1792.

Shih, C. ve Weinberg, R. A. (1982). Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. *Cell* **29**:161.

Shoemaker, K. R., Fairman, R., Kim, P. S., York, E. J., Stewart, J. M. ve Baldwin, R. L. (1987). The C-peptide helix from ribonuclease A considered as an autonomous folding unit. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Shokat, K. M. ve Schultz, P. (1991). Catalytic antibodies. *Methods Enzymol.* **203**:327.

Shvedova, T. A., Korneeva, G. A., Otroshchenko, V. A. ve Venkstern, T. V. (1987). Catalytic activity of the nucleic acid component of the 1,4-alpha-glucan branching enzyme from rabbit muscles. *Nucl. Acid. Res.* **15**:1745.

Shymko, R. S., Klevecz, R. R. ve Kauffman, S. A. (1984). The cell cycle as an oscillatory system. *Cell Cycle Clocks* (L. N. Edmunds Jr., ed.). Marcel Dekker, New York.

Sieburg, H. B. (1988). A logical dynamic systems approach to the regulation of antigen-driven lymphocyte stimulation. *Theoretical Immunology I: Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity* (A. S. Perelson, ed.). Addison-Wesley, Reading, Mass.

Siegel, S. (1956*). Non-Parametric Statistics for the Behavioral Sciences.* McGraw-Hill, New York.

Siekevitz, M., Cocks, C., Jajewsky, K. ve Dildrop, R. (1987). Analysis of somatic mutation and class switching in naive and memory B cells generating adaptive primary and secondary responses. *Cell* **48**:757.

Silver, M. S. ve James, S.L.T. (1980). Mechanistic features of pepsin-catalyzed amino transfer reactions. *J. Biol. Chem.* **255**:555.

Silver, M. S. ve James, S.L.T. (198 la). Enzyme-catalyzed condensation reactions which initiate rapid peptic cleavage of substrates. 1: How the structure of an activating peptide determines its efficiency. *Biochemistry* **20**:3177.

Silver, M. A. ve James. S.L.T. (198 lb). Enzyme-catalyzed condensation reactions which initiate rapid peptic cleavage of substrates. 2: Proof of mechanism for three examples. *Biochemistry* **20**:3183.

Simon, H. (1962). The architecture of complexity. *Proc. Am. Phil. Soc.* **106**:467.

Simpson, G. G. (1944). *Tempo and Mode in Evolution.* Columbia University Press, New York.

Simpson, G. G. (1950). *The Meaning of Evolution.* Oxford University Press, Oxford.

Simpson, G. G. (1953). *The Major Features of Evolution.* Columbia University Press, New York.

Siskind, G. W. ve Benaceraf, B. (1969). Cell selection by antigen in the immune response. *Immunol. Rev.* **10**:1.

Siskind, G. W., Dunn, P. ve Walker, J. G. (1968). Studies on the control of antibody synthesis IrI: The effect of antigen dose and of suppression by passive antibody on the affinity of antibody synthesized. *J. Exp. Med.* **127**:55.

Slack, J . (1980). A serial threshold theory of regeneration. *J. Theoret. Biol.* **82**:105.

Slack, J. (1985). Homeotic transformations in man: Implications for the mechanism of embryonic development and for the organization of epithelia. *J. Theoret. Biol.* **114**:463.

Slack, J . ve Savage, S. (1978). Regeneration of reduplicated limbs in contravention of the complete circle rule. *Nature* 271:760.

Slaughter, C. A. ve Capra, J. D. (1984). Structural and genetic basis of the major corss-reactive idiotype of the A strain mouse. *The Biology of Idiotypes* (M. I. Greene ve A. Nisonoff, ed.). Plenum, New York.

Smith, G. P. (1974). Unequal crossover and the evolution of multigene familes. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 38. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Sober, E. (1984). The Nature of Selection. MIT Press, Cambridge, Mass. Solla, S. A. Sorkin, G. B. ve White, S. R. (1986). Configuration space analysis for optimization problems. *Disordered Systems and Biological Organization* (E. Bienenstock, F. Fogelman-Soulie ve G. Weisbuch, ed.), Seri F: *Computer and Systems Sciences*, cilt 20. Springer, New York.

Sorkin, G. (1988). Combinatorial opitimization, simulated annealing and fractals. IBM research report RC13674 (No. 61253).

Sparrow, A. H. ve Evans, H. J. (1961). Brookhaven Symp. Biol. **14**:76.

Spemann, H. (1938). *Embryonic Development and Induction*. Yale University Press, New Haven, Conn.

Spemann, H. ve Mangold, H. (1924). Uber Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **100**:599.

Sporn, M. B. ve Todaro, G. J. (1980). Autocrine secretion and malignant transformation of cells. *N. Engl. J. Med.* **303**:878.

Spradling, A. C. ve Mahowald, A. P. (1980). Amplification of genes for chorion proteins during cogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**:1096.

Spradling, A. C. ve Rubin, G. M. (1981). *Drosophila* genome organization: Conserved and dynamic aspects. *Ann. Rev. Genet.* **15**:219.

Stadler, P. F. (1992). Correlation of landscapes of combinatorial optimization problems. *Europhys. Lett.*, Teslim edildi.

Stadler, P. F. ve Happel, R. (1992). Correlation structure of the graph bipartition problem. *J. Phys. A: Math. Gen.* **25**:3103.

Stadler, P. F. ve Schnabl, W. (1992). The landscape of the traveling saleman problem. *Phys. Lett. A*, **161**:337.

Stanley, H. E., Stauffer, D., Kertesz, J. ve Herrman, H. J. (1987). *Phys. Rev. Lett.* **59**:114.

Stanley, S. M. (1979). *Macroevolution: Pattern and Process*. Freeman, San Francisco.

Stassen, A.P.M., Zaman, G.J.R., van Deursen, J.M.A., Schoenmakers, J.G.G. ve Konings, R.N.H. (1992). Selection and characterization of randomly produced mutants of gene V protein of bacteriophage MI3. *Eur. J. Biochem.* **204**:1003.

Stauffer, D. (1985). *Introduction to Percolation Theory*. Taylor and Francis, Londra.

Stauffer, D. (1987a). Random Boolean networks: Analogy with percolation. *Philos. Mag. B* **56**:901.

Stauffer, D. (1987b). On forcing functions in Kauffman's random Boolean networks. *J. Statis. Phys.* **40**:789.

Stauffer, D. (1989). Percolation thresholds in square-lattice Kauffman model. *J. Theoret. Biol.*

Stebbins, G. L. (1950). *Variation and Evolution in Plants*. Columbia University Press, New York.

Stein, D. L. (1985). A model of protein conformational substrates. *Proc. Natl. Acd. Sci. USA* **82**:3670.

Stein, D. L. (1987). *Statistics and Dynamics of Complex Systems* (J. Souletie, J. Vannimenus ve R. Story, ed.). Elsevier, Amsterdam.

Stein, D. L. ve Anderson, P. W. (1984). A model for the origin of biological catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**:1751.

Stein, D. ve Ogielski, A. (1985). Dynamics on ultrametric spaces. *Phys. Rev. Lett.* **55**:1634.

Stein, D., Baskaran, G., Liang, S. ve Barber, M. (1987). Ground-state structure of short-range ising spin glasses in two and three dimensions. *Phys. Rev. B* **36**.

Stein, D., Palmer, R. G., Abrahams, E. ve Anderson, P. W. (1984). Models of hierarchically constrained dynamics for glassy relaxation. *Phys. Rev. Lett.* **53**:958.

Stein, K. E. ve Soderstrom, T. (1984). Neonatal administration of idiotype or antiidiotype primes for protection against *Escherichia coli* K13 infection in mice. *J. Exp. Med.* **160**:1001.

Stein, R., Gruenbaum, Y., Pollack, Y., Razin, A. ve Cedar, H. (1982). Clonal inheritance of the pattern of methylation in mouse cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**:61.

Steinberg, M. S. (1962). On the mechanism of tissue reconstruction by dissociated cells. III: Free energy relations and the reorganization of fused heteronomic tissue fragments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**:1769.

Steinberg, M. S. (1970). Does differential adhesion govern self-assembly processes in histogenesis? Equilibrium configurations and the emergence of a hierarchy among populations of embryonic cells. *J. Exp. Zool.* **173**:395.

Steiner, E. (1976). Establishment of compartments in the developing leg imaginal discs of *Drosophila melanogaster*. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **180**:9.

Stenseth, N. C. (1985). Darwinian evolution in ecosystems: The Red Queen view. *Evolution: Essays in Honor of John Maynard Smith* (P. J. Greenwood, P. H. Harvey ve M. Slatkin, ed.). Cambridge University Press, Cambridge.

Stenseth, N. C. ve Maynard Smith, J. (1984). Coevolution in ecosystems: Red Queen evolution or stasis? *Evolution* **38**:870.

Stepshin, V. P. ve Ginter, E. K. (1972). A study of the homeotic genes *Antennopedia* and *Nasobemia* in *Drosophila melanogaster*. III: Influence of temperature on the penetrance and expressivity of the *Apx* and *Ns* genes. *Genetika* **8**:55.

Stern, C. (1968). Developmental genetics of pattern. *Genetic Mosaics and Other Essays*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Stern, D. F., Hare, D. L., Cecchini, M. A. ve Weinberg, R. A. (1987). Construction of a novel oncogene based on synthetic sequences encoding epidermal growth factor. *Science* **235**:321.

Sternberg, P. W. (1986). Control of cell type and cell lineage in Saccharomyces cerevisiae. *Genetic Regulation of Development* (W. F. Loomis, ed.). Liss, New York.

Steward, F. C. (1958). From cultured cells to whole plants: The induction and control of their growth and morphogenesis. *Proc. Roy. Soc. Lond. B* **175**:1.

Steward, F. C., Mapes, M. O., Kent, A. E. ve Holsten, R. D. (1964). Growth and development of cultured plant cells. *Science* **143**:20.

Stocum, D. L. (1980). Regeneration of symmetrical hindlimbs in larval salamanders. *Science* **200**:790.

Strand, M. ve August, J . T. (1977). Polypeptides of cells transformed by RNA or DNA tumor viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**:2729.

Strand, M. ve August, J . T. (1978). Polypeptide maps of cells infected with murine type C leukemia or sarcoma oncovirus. *Cell* **13**:399.

Straus, D., Raines, R., Kawashima, E., Knowles, J. R. ve Gilbert, W. (1985). Active site of triosephosphate isomerase: *In vitro* mutagenesis and characterization of an altered enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**:2272.

Struhl, G. (198 la). Anterior and posterior compartments in the proboscis of *Drosophila. Dev. Biol.* **84**:372.

Struhl, G. (198 lb). A gene product required for correct initiation of segmental determination in *Drosophila. Nature* **293**:36.

Struhl, G. (1983). Role of the *esc+* gene product in ensuring the selective expression of segment specific homeotic genes in *Drosophila. J. Embryol. Exp. Morph.* **76**:297.

Suckling, C. J . (1991a). Molecular recognition: A universal molecular science? *Experientia* **47**:1093.

Suckling, C. J . (1991b). Molecular recognition in applied enzyme chemistry. *Experientia* 47:1139.

Sugihara, G., Schoenly, K. ve Trombla, A. (1989). Scale invariance in food web properties. *Science* **245**:48.

Sugita, M. (1963). Functional analysis of chemical systems *in vivo* using a logical circuit equivalent. II: The idea of a molecular automaton. *J. Theoret. Biol.* **4**:179.

Summers, M. C., Bedian, V. ve Kauffman, S. A. (1986). An analysis of stage-specific protein synthesis in the early *Drosophila* embryo using high-resolution, two-dimensional gel electrophoresis. *Dev. Biol.* **113**:49.

Swenson, R. (1987). Optimization in spin glasses. Conference on Chaos and Complexity, bildiri sunumu, Turin, Italy.

Szostack, J . W. (1986). Enzymatic activity of the conseryed core of a group I self-splicing intron. *Nature* **322**:82.

Szybalski, W., Bovre, K., Fiandt, M. Hayes, S., Hradecna, Z. Kumar, S., Lozeron, H. A., Nijkamp, H.J.J. ve Stevens, W. F. (1970). Transcriptional units and their controls in *Escherichia coli* phage lambda: Operons and scriptons. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 38. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Tang, Y., Hicks, J. B. ve Hilvert, D. (1991). *In vivo* catalysis of a metabolically essential reaction by an antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**:8784.

Tautz, D., Lehman, R., Schnurch, H., Schuh, R., Seifert, E., Kienlin, A., Jones, K. ve Jackle, H. (1987). Finger protein of novel structure encoded by *hunchback*, a second member of the gap class of *Drosophila* segmentation genes. *Nature* **327**:383.

Templeton, A. R. (1982). Genetic architecture of speciation. *Mechanisms of Speciation* (C. Barigozzi, ed.). Liss, New York.

Thom, R. (1970). Topological models in biology. *Towards a Theoretical Biology*, cilt 3: Taslaklar (C. H. Waddington, ed.). Aldine, Chicago.

Thom, R. (1972). *Stabilité structurelle et morphogenese: Essai d'une theorie general des modeles.* Benjamin, Reading.

Thomas, R. (1979). Kinetic logic: A Boolean analysis of the dynamic behavior of control circuits. *Kinetic Logic* (R. Thomas, ed.), Lecture Notes in Biomathematics, cilt 29. Springer, New York.

Thomas, R. (1984). Logical description, analysis and synthesis of biological and other networks comprising feedback loops. *Adv. Chem. Phys.* **55**:247.

Thompson, D. (1966). *On Growth and Form*, 2. baskı. Cambridge University Press, Cambridge.

Tonegawa, S. (1983). Somatic generation of antibody diversity. *Nature* **302**:575.

Toneguzzo, F., Hayday, A. C. ve Keating, A. (1986). Electric-field-mediated DNA transfer: Transient and stable gene expression in human and mouse lymphoid cells. *Mol. and Cell Biol.* **6**:703.

Totafurno, J. ve Trainor, L.E.H. (1987). A non-linear vector field model of supernumerary limb production in salamanders. *J. Theoret. Biol.* **124**:415.

Toulouse, G. (1987). Progrès récent dans la physique des systèmes desordonnés. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **57**:459.

Toulouse, G., Dehaene, S. ve Changeux, J. P. (1986). Spin-glass model of learning by selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:1695.

Trainor, L.E.H. ve Goodwin, B. C. (1986). Stability analysis on a set of calcium-regulated viscoelastic equations. *Physica* **21D**:137.

Tramontano, A., Janda, K. D. ve Lerner, R. A. (1986a). Catalytic antibodies. *Science* **234**:1566.

Tramontano, A. Janda, K. D. ve Lerner, R. A. (1986b). Chemical reactivity at an antibodybonding site elicited by mechanistic design of a synthetic antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:6736.

Tramontano, A., Janda, K., Napper, A. D., Benkovick, S. J. ve Lerner, R. A. (1987). Catalytic antibodies. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, cilt 52. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Tuerk, C. ve Gold, L. (1990). Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* **249**:505.

Tufano, F. ve Brandhorst, B. P. (1979). Similarity of proteins synthesized by isolated blastomeres of early sea urchin embryos, *Dev. Biol.* **72**:390.

Turing, A. M. (1952). The chemical basis of morphogenesis. *Philos. Trans. Roy. Soc. London B* **237**:37.

Turing, A. M. (1959). *Alan M. Turing, Mathematician and Scientist* (S. Turing, ed.). Heffer, Cambridge.

Turner, F. R. ve Mahowald, A. P. (1976). Scanning electron microsocpy of *Drosophila* embryogenesis. I: The structure of the egg envelope and the formation of the cellular blastoderm. *Dev. Biol.* **50**:95.

Turner, F. R. ve Mahowald, A. P. (1977). Scanning electron microscopy of *Drosophila* embryogenesis. II: Gastrulation and segmentation. *Devl. Biol.* **57**:403.

Turner, F. R. ve Mahowald, A. P. (1979). Scanning electron microscopy of *Drosophila* embryogenesis. III: Formation of the head and caudal segments. *Devl. Biol.* **68**:96.

Underwood, E. M., Turner, F. R. ve Mahowald, A. P. (1980). Analysis of cell movements and fate mapping during early embryogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Dev. Biol.* **74**:286.

Urbain, J., VanAcker, A., De Vos-Cloetens, C. ve Urbain-Vasanten, G. (1972). Increase and decrease in binding affinity of antibodies during the immune response. *Immunology* **9**:121.

Valentine, J. W. (1977). General patterns of metazoan evolution. *Patterns of Evolution as Illustrated by the Fossil Record* (A. Hallam, ed.). Elsevier, Amsterdam.

Valentine, J. W. (1980). Determinants of diversity in higher taxonomic categories. *Paleobiology* **6**:444.

Valentine, J. W. (1986). Fossil record of the origin of Bauplane and its implications. *Patterns and Processes in the History of Life* (D. M. Raup ve D. Jablonski, ed.). Springer, New York.

Valentine, J. W. ve Campbell, C. A. (1975). Genetic regulation and the fossil record. *Am. Sci.* **63**:673.

Valentine, J . W. ve Erwin, D. H. (1986). Interpreting great developmental experiments: The fossil record. *Development as an Evolutionary Process.* (R. A. Raff ve E. C. Raff, ed.). Liss, New York.

Valentine, J. W. ve Walker, T. D. (1986). Diversity trends within a model taxonomic hierarchy. *Physica* **22D**:31.

Van der Meer, J. M. (1984). Parameters influencing reversal of segment sequence in posterior egg fragments of *Callosobruchus* (*Coleoptera*). *Roux's Arch. Dev. Biol.* **193**:339.

Van der Meer, J. M. ve Ouweneel, W. (1974). Differentiation capacities of the dorsal mesothoracic (*haltere*) disc of *Drosophila melanogaster*. II: Regeneration and duplication. *Roux's Arch. Dev. Biol.* **174**:361.

Van Valen, L. (1973). A new evolutionary theory. *Evol. Theory* **1**:1.

Vastano, J. A., Pearson, J . E., Horsthemke, W. ve Swinney, H. L. (1987). Chemical pattern formation with equal diffusion coeflicients. *Phys. Lett. A* **124**:320.

Vendrely, R. (1955). *The Nucleic Acids*'de, cilt 2. Academic Press, New York.

Vermeu, G. J. (1973a). Adaptation, versatility ane evolution. *Syst. Zool.* **22**:466.

Vermeu, G. J. (1973b). Biological versatility and earth history. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **70**:1936.

Villee, C. A. (1943). Phenogenetic studies of the homeotic mutants of *Drosophila melanogaster*. I: The effects of temperature on the expression of *aristepedia. J. Exp. Zool.* **93**:75.

Villee, C. A. (1944). Phenogenetic studies of the homeotic mutants of *Drosophila melanogaster*. II: The effects of temperature on the expression of *proboscipedia. J. Exp. Zool.* **96**:85.

Villee, C. A. (1945). Phenogenetic studies of the homeotic mutants of *Drosophila melanogaster*. III: The effects of temperature on the expression of *biothorax-34e. Amer. Nat.* **79**:246.

Vogel, H. J., ed. (1971). *Metabolic Pathways*, cilt 5. Academic Press, New York.

von Kiedrowski, G. (1986). A self-replicating hexadeoxynucleotide. *Agnew. Chem. Int. Ed. Eng.* **25**:982.

Voss, R. (1985). *Random Fractals: Characterization and Measurement, Scaling Phenomena in Disordered Systems* (R. Pynn ve A. Skjeltorp, ed.). Plenum, New York.

Wabl, M., Burrows, P. D., vonGabain, A. ve Steinberg, C. (1985). Hypermutation at the immunoglobin heavy chanin locus in a pre-b-cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* **82**:479.

Waddington, C. H. (1940). *Organizers and Genes.* Cambridge University Press, Cambridge.

Waddington, C. H. (1942). Canalization of development and inheritance of acquired characters. *Nature* **150**:563.

Waddington, C. H. (1956). Genetic assimilation of the bithorax phenotype. *Evolution* 10: 1.

Waddington, C. H. (1957). *The Strategy of the Genes.* George Allen and Unwin, Londra.

Waddington, C. H. (1962). *New Patterns in Genetics and Development.* Columbia University Press, New York.

Waddington, C. H. (1966). *Principles of Development and Differentiation.* Macmillan, New York.

Wald, G. (1954). The origin of life. *Sci. Am.*, August.

Walker, C. C. ve Gelfand, A. E. (1979). A system theoretical approach to the management of complex organizations: Management by exception, priority and input span in a class of fixed-structure models. *Behav. Sci.* **24**:112.

Walker, M. D., Edlund, T., Boulet, A. M. ve Rutter, W. J. (1983). *Cell*-specific expression controlled by the 5′ flanking region of the insulin and chymotrypsin genes. *Nature* **306**:557.

Walter, C., Parker, R. ve Ycas, M. (1967). A model for binary logic in biochemical systems. *J. Theoret. Biol.* **15**:208.

Wand, A. J., Roder, H. ve Englander, S. W. (1986). Two-dimensional 'HNMR of cytochrome C: Hydrogen exchange in the N-terminal helix. *Biochemstry* **25**:1107.

Wang, E. A., Kallen, R. ve Walsh, C. (1981). Mechanism-based inactivation of Serine Transhydroxymethylaxes by d-Fluoroalanine and related amino acids. *J. Biol. Chem.* **256**:6917.

Wang, T. T., Dorrington, K. J. ve Hoffman, T. (1974). Activation of the action of penicillopepsin on leucyl-tyrosyl-amide by a non-substrate peptide and evidence for a conformational change associated with a secondary binding site. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **57**:865.

Wasteneys, H. ve Borsook, H. (1930). The enzymatic synthesis of protein. *Physiol. Rev.* **10**:110.

Watson, J. D. (1965). *The Molecular Biology of the Gene.* Benjamin, New York.

Webster, G. ve Goodwin, B. C. (1982). The origin of species: A structuralist approach. *J. Soc. Biol. Struc.* **5**:15.

Weigert, M. (1987). Kişisel iletişim.

Weinberger, E. D. (1987). A stochastic generalization of Eigen's model of natural selection. Doktora tezi., Courant Institute of Mathematical Sciences, New York.

Weinberger, E. D. (1990). Correlated and uncorrelated fitness landscapes and how to tell the difference. *Biol. Cybernet.* **63**:325.

Weinberger, E. D. (199 1 a). A more rigorous derivation of some properties of uncorrelated fitness landscapes. *J. Theoret. Biol.* **134**:125.

Weinberger, E. D. (199 lb). Local properties of the *NK* model, a tuneably rugged energy landscape. *Phys. Rev. A* **44**:6399.

Weinberger, E. D. ve Stadler, P. F. (1992). Why some fitness landscapes are fractal. *J. Statis. Phys.*, teslim edildi.

Weintraub, H. (1985). Assembly and propagation of repressed and depressed chromosomal states. *Cell* **42**:705.

Weir, M. P. ve Kornberg, T. (1985). Patterns of *engrailed* and *Fushi-tarazu* transcripts reveal novel intermediate stages in *Drosophila* segmentation. *Nature* **318**:433.

Weir, M. P. ve Lo, C. (1982). Gap junction communication compartments in the *Drosophila* wing disc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**:3232.

Weisbuch, G. (1984). *C. R. Acad. Sci.* **298**:375.

Weisbuch, G. (1989a). Dynamical behavior of discrete models of Jerne's network. *Theories of Immune Networks* (H. Atlan, ed.). Springer, New York.

Weisbuch, G. (1989b). *Dynamics of Complex Systems: An Introduction to Networks of A utomata.* Interedition, Paris.

Weisbuch, G. ve Stauffer, D. (1987). Phase transition in cellular random Boolean nets. *J. Physique* **48**:11.

Weischaus, E., Nüsslein-Volhard, C. ve Kluding, H. (1984). *Kruppel*, a gene whose activity is required early in the zygotic genome for normal embryonic segmentation. *Dev. Biol.* **104**:172.

Weismann, A. (1885). The continuity of the germ-plasm as the foundation of a theory of heredity. *Readings in Heredity and Development* (J. A. Moore, ed.). Oxford University Press, New York.

Weismann, A. (1904). *The Evolution Theory*. Edward Arnold, Londra.

Weiss, P. (1939). *Principles of Development: A Text in Experimental Embryology.*

Weiss, P. A. (1968). *Dynamics of Development: Experiments and Inferences*, Academic Press, New York.

Werblin, T. P., Kim, Y. T., Quagliata, F. ve Siskind, G. W. (1973). Studies on the control of antibody synthesis. III: Changes in heterogeneity of antibody affinity during the course of an immune response. *Immunochemistry* **24**:477.

Wetzel, R. (1991). Learning from the immune system: Laboratory methods for creating and refining molecular diversity in polypeptides. *Mol. Engin.* **4**:371.

Whyte, L. L. (1965). *Internal Factors in Evolution.* Braziller, New York.

Wigner, E. (1961). The probability of the existence of a self-reproducing unit. *The Logic of Personal Knowledge* (E. Shils, ed.). Free Press, Glencoe, Ill.

Wille, J. J ., Scheffey, C. ve Kauffman, S. A. (1977). Novel behaviour of the mitotic clock in Physarum. *J. Cell Sci.* **27**:91.

Wilmer, E. N. (1970). *Cytology and Evolution*, 2. baskı. Academic Press, New York.

Wilson, A. C., Carlson, S. S. ve White, T. J. (1977). Biochemical evolution. *Ann. Rev. Biochem.* **46**:573.

Wilson, A. C., Sarich, V. M. ve Maxson, L. R. (1974). The importance of gene rearrangement in evolution: Evidence from studies on rates of chromosomal, protein ve anatomic evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **71**:3028.

Wimsatt, W. C. (1986a). Developmental constraints, generative entrenchment ve the innateacquired distinction. *Science and Philosophy, Integrating Scientific Disciplines* (W. Bechtel, ed.). Martinus Nijhoff, Dordrecht.

Wimsatt, W. C. (1986b). *Interdisciplinary Relations Among the Sciences*'da (P. W. Bechtel, ed.). North Holland, Amsterdam.

Winfree, A. T. (1980). *The Geometry of Biological Time*, Lecture Notes in Biomathematics, cilt 8. Springer, New York.

Winfree, A. T. (1984). A continuity principle for regeneration. *Pattern Formation* (G. M. Malacinski ve S. V. Bryant, ed.). Macmillan, New York.

Winfree, A. T. (1987). *When Time Breaks Down.* Princeton University Press, Princeton, N.J.

Woese, C. R. (1972). *The Genetic Code: The Molecular Basis for Genetic Expression.* Harper & Row, New York.

Wolfenden, R. (1972). Analog approaches to structure of transition state in enzyme reactions. *Accts. Chem. Res.* **5**:10.

Wolfram, S. (1983). Statistical mechanics of cellular automata. *Rev. Mod. Phys.* **55**:601.

Wolfram, S. (1984). Universality and complexity in cellular automata. *Physica* **10D**:1.

Wolpert, L. (1969). Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *J. Theoret. Biol.* **25**:1.

Wolpert, L. (1971). Positional information and pattern formation. *Current Topics in Developmental Biology* (A. A. Moscana ve A. Monroy, ed.), cilt 6. Academic Press, New York.

Woolf, C. M. (1949). The effect of temperature treatments on an early developmental

period of tumerous head in *Drosophila melanogaster. Utah Acad. Sci. Arts Lett. Proc.* **26**:139.

Wright, S. (1931). Evolution in Mendelian populations. *Genetics* **16**:97.

Wright, S. (1932). The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution. *Proceedings of the Sixth International Congress on Genetics* 1:356.

Wuensche, A. (1992). The ghost in the machine: Basin of attraction fields of disordered cellular automata networks. Working paper 92-14-017, Santa Fe Institute, Santa Fe, N.M.

Wuensche, A. ve Lesser, M. J . (1992). *The Global Dynamics of CellularAutomata: An Atlas of Basin of Attraction Fields of One-Dimensional Cellular Automata.* Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity, ref. cilt 1. Addison-Wesley, Reading, Mass.

Wysocki, L., Manser, T. ve Gefter, M. L. (1986). Somatic evolution of variable region structures during an immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:1847.

Yancouplos, G. D. ve Alt, F. W. (1986). Regulation of the assembly and expression of variable-region genes. *Ann. Rev. Immunol.* **4**:339.

Yeo, Y., Rota K. ve Rechsteiner, M. (1989). Synthesis of peptides as cloned ubiquitin extensions. *J. Biol. Chem.* **264**:17078.

Young, M. W. (1979). Middle-repetitive DNA: A fluid component of the *Drosophila* genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**:6274.

Young, R. A. ve Davis, R. W. (1983). Yeast RNA polymerase II genes: Isolation with antibody probes. *Science* **222**:778.

Yourno, J., Kohno, T. ve Roth, J. R. (1970). Enzyme evolution: Generation of a bifunctional enzyme by infusion of adjacent genes. *Nature* **228**:820.

Zaret, K. S. ve Yamamoto, K. R. (1984). Reversible and persistent changes in chromatin structure accompany activation of a glucocorticoid-dependent enhancer element. *Cell* **38**:29.

Zaug, A. J. ve Cech, T. R. (1985). Oligomerization of intervening sequence RNA molecules in the absence of proteins. *Science* **229**: 1060.

Zaug, A. J. ve Cech, T. R. (1986). The intervening sequence RNA of *Tetrahymena* is an enzyme. *Science* **231**:470.

Zebedee, S. L., Barbas, C. F., Hom, Y. L., Caothien, R. H., Graff, R., Degraw, J., Pyati, J., Lapolla, R., Burton, D. R., Lerner, R. A. ve Thornton, G. B. (1992). Human combinatorial antibody libraries on hepatitis-B surface-antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**:3175.

Zhimulev, I. F., Vlassova, I. E. ve Belyaeva, E. S. (1982). Cytogenetic analysis of the 2B3-4 to 2B1 1 region of the X chromosome of *Drosophila melanogaster. Chromosoma* 85:659.

Zielinski, W. S. ve Orgel, L. E. (1985). Oligomerization of activated derivatives of 3′-amino-3′-deoxyguanosine on poly(c) and poly(dC) templates. *Nucl. Acid Res.* **13**:2469.

Zubay, G. ve Chambers, D. A. (1971). Regulating the lac operon. *Metabolic Pathways* (H. J. Vogel, ed.), cilt 5. Academic Press, New York.

Zubay, G., Gielow, L. ve Englesberg, E. (1971). *Nature New Biol.* **233**:164.

Zuckerkandl, E. ve Pauling, L. (1965). Evolutionary divergence and convergence in proteins. *Evolving Genes and Proteins* (V. Bryson ve H. J. Vogel, ed.). Academic Press, New York.

DİZİN

Ağlar 283, 307, 309, 578
Anderson, P. 10, 73, 74, 99, 101, 201, 490, 491, 494, 792, 800, 864, 875, 889, 901, 903, 908
Antennapedia 692, 734, 774, 798, 808, 882-884, 894, 901, 905
Antennapedia kompleksi 798
AR(1) sahaları 102
Ashby, R. 292-294, 574, 576, 590, 699, 701, 865, 869
ayna simetrik 509, 738, 741, 743, 750, 753, 779, 782, 792, 799-805, 808, 813, 819, 820, 822, 824, 828-830, 832, 833-835, 838

Bağışıklık yanıtı 176, 177, 182, 623
Bağlantısallık, besin ağlarında 323, 418
Bak, P. 351, 352, 355, 362, 504, 865
Bedian, V. 10, 400, 489, 491-494, 617, 675, 866, 909
Bezelye Çorbaları 501, 542
Bicaudal 801-803, 830-832, 834, 869
Bicephalic 801, 802
Bicoid 806
Biçim 22, 209, 210, 235, 442, 446, 718, 859
Biçim uzayı 209
Bilen ve bilinen 389
Birlikte evrilen 329, 336, 338, 341, 345, 351, 358, 366, 380, 381, 488, 507, 543
Birlikte evrim 328, 330, 337, 351, 355, 379, 708
Bithorax 681, 684, 883
Blastopor 723
Boole ağları 245, 257, 264, 267-269, 277, 278, 294, 295, 304, 306, 310, 314, 315, 317, 320, 323, 354, 499, 508, 512, 514, 522, 595, 596, 603, 632, 633, 639, 649, 664, 699, 711
Boole fonksiyonları 262, 269, 277, 278, 288, 301, 304, 510, 598, 600, 602, 604, 605, 638, 639, 641, 644, 649, 655, 668, 702
Boole hiperküpü 158
Boole idealleştirmesi 257, 258, 513, 515, 603, 646, 853
Boole oyunları 354

Caenorhabditis elegans 549, 679, 692, 720, 756, 882
Calvin, M. 405, 869
Caudal 806, 807, 814, 834
C değeri paradoksu 654
CDR 181, 184, 185, 187, 190, 191, 197, 200, 234
Cech, T. 221, 396, 397, 866, 870, 892, 914
CHNOPS 464, 468
Cohen, J. 405, 420, 574, 871
Crow, J. 10, 60, 64, 69, 106, 147, 164, 707, 872
Crutchfield, J. 252, 305, 307, 310, 900
Çatallanmalar 253, 254
Çekici 172, 250, 252, 253, 283, 620, 629, 630, 636, 654
Çekiciler 247, 249, 250, 318, 628, 634
Çift kural genleri 808

Darwin, C. 9, 11, 12, 14, 21, 22, 24-26, 28, 29, 31, 32, 36-38, 40, 43, 51, 52, 55, 244, 292, 387, 401, 523, 541, 653, 658, 679, 708, 859, 864, 872
Dawkins, R. 859
Derrida, B. 100, 268, 269, 271, 277-281, 288, 291, 304, 311, 317, 512, 634, 636, 640, 664, 677, 873
Dinamik çekiciler 245
Dinamik sistemler 253, 433, 854

Doğal seçilim 25
Doğrusal 43, 262, 469, 475, 761, 764, 787, 788, 790, 791, 855
Doğrusal olmayan 262, 788, 791, 855
Donmuş bileşenler 368, 641
Donoghue, M. 124-126, 136, 137-139, 904
Drosophila 548, 556, 558-560, 589, 595, 609, 613-615, 617, 619, 627, 628, 675, 678-681, 683, 685, 689, 691, 694, 695, 697, 713, 714, 720, 724, 725, 731, 734, 738-740, 742, 747, 751, 768, 771, 772, 774, 779, 787, 790-792, 794, 795, 797, 800, 804, 805, 809, 814, 816, 828, 837-839, 854, 863-871, 873-875, 877-891, 893-911, 913-915
Drosophila melanogaster 548, 613, 628, 675, 679, 720, 724, 734, 864, 866, 867-871, 874, 879, 882-884, 887, 890, 893, 894, 897-899, 901-903, 905, 907, 908, 911, 914, 915
Durgunluk 113, 170
Düzen 31, 255, 268, 284, 285, 333, 547, 548, 640, 664
düzenle kaos arasındaki faz geçişi 284
Düzenli rejim 325
Dyson, F. 405, 487, 712, 875

Eigen, M. 10, 60, 65, 145-147, 159, 162, 183, 221, 241, 399, 401, 406, 482-488, 491, 494, 526, 623, 760, 867, 875, 893, 912
Eisen, H. 605, 875
Eksik fenotipler 43
Eldredge, N. 44, 875
Engrailed 691
Enzimler 416
Epigenetik 679, 685, 776, 794
Epitop 454
Erdos, P. 287, 420, 568, 574, 876
Ergodik 502
Eş doğrultululuk 489
Eşlemeler 717, 855
Even-skipped 804, 811
Evrensel hesaplama 33
Evrim 11, 13, 14, 17, 21, 24, 25, 35, 36, 43-45, 47, 48, 51, 52, 59, 64, 123, 139, 163, 170, 203, 330, 334, 346, 360, 368, 456, 505, 531, 552, 559, 563, 579, 590, 620, 733, 840, 855, 860, 861
Evrimcilik 24

Ewens, W. 10, 42, 60, 64, 69, 70, 106, 142, 147, 164, 184, 580, 876

Farklılaşma 592, 657, 662
Farmer, D. 10, 252, 257, 427, 428-431, 434, 436, 439, 450, 865, 876, 877, 889, 892, 900
Faz farkı, reaksiyon–difüzyon mekanizmasıyla çok doruklu örüntü oluşumu 817
Faz geçişi 277, 632
Fazladan uzuvlar 738
Filigran Sisler 501, 512, 542
Filotaksi 38
Fisher, R. A. 26, 29, 164, 580, 662, 877, 891
Fogelman–Soulie, F. 269, 277, 286, 643, 664, 668, 676
Fontana'nın algoritmik kimyası (Al'Chemy) 507
Fontana, W. 60, 147-150, 152, 354, 439, 450, 499, 500, 502-505, 507, 515, 541, 865, 877, 878
Fox, S. 224, 402, 403, 407, 408, 433, 434, 439, 450, 451, 474, 878, 880, 887, 894, 903
Fushi tarazu (ftz) 808, 810, 812, 905

Garcia–Bellido, A. 669, 681, 724, 773, 775-777
Gastrulasyon 771, 808
Gelişim programları 683
Genetik asimilasyon 726
Genetik düzenleyici ağlar 576
Genetik kod 185
Genetik program 28
Gen sayısı 571, 620, 715
Geri yayılım 318
Germ plazma 28
Gezgin satıcı problemi 106
Giant 864, 866, 879, 903
Gierer, A. 756, 880, 897
Gillespie, J. 60, 68, 112, 219, 220, 335, 471, 703, 874, 880
Glass, L. 253, 255, 259, 260, 264, 268, 602, 603, 849, 880
Goethe, J. W. von 22
Goodwin, B. 10, 22, 27, 38, 320, 552, 768, 784, 792, 800, 816, 831, 845, 846, 848, 850, 851, 878, 881, 884, 885, 889, 896, 910, 912
Gould, S. J. 36-38, 40, 44, 113, 114, 117, 563, 863, 875, 881, 902
Graflar 568

Gramerler 496, 514
Gramer modelleri 16, 531, 542
Green, P. 563, 846, 865, 881, 882
Güçlendiriciler 557

Hairy 812
Hal 247, 252, 258, 261, 264-267, 270, 272, 282, 434, 508, 625, 626, 642, 646, 649, 666, 673, 819
Hamilton sistemleri 248
Hamming mesafesi 95, 96, 131, 145, 150, 152, 168-170, 278, 281, 311
Hasar 292
Hata katastrofu 145, 492
H/D ve H/P ölçütleri 135
Hebb sinapsı 317, 318
Heterojen çekirdek RNA 616
Heterotopi 694
Holland, J. 10, 165, 529, 559, 644, 864, 867, 877, 882-884, 891, 898, 913
Homeostazi 406, 655
Homeozis 679
Homojenlik kümeleri 290
Hopfield modeli 318
Horowitz, N. 466, 467, 470, 885, 900
Hoyle, F. 46, 47, 391, 466, 474, 885
Hunchback 803, 830, 893
Hunding 816, 846, 885
Hücre farklılaşması 717
Hücreler 232, 543, 549, 717, 728, 857
Hücre otonomisi 835
Hücresel blastoderm 771
Hücre tipleri 16, 616, 627, 647, 648, 662, 663

İkili kombinatoryal epigenetik kod modeli, Drosophila'da 687
İmago diskleri 680, 682, 739, 772, 837
İstatistiksel fizik 162
İstatistiksel mekanik 48, 49
İzotropik 568, 569

Jacob,F. 13, 59, 188, 258, 553, 556, 700, 886, 898
Jerne, N. 210, 237, 257, 268, 454, 623, 887, 913
Johnson, S. 10, 100, 729-731, 877, 886, 887
Joyce, G. 241, 395, 396, 398, 399, 410, 439, 481, 887, 903

Kambriyen patlama 115
Kanat diski 739, 742, 749, 774, 779, 780, 784, 785, 818
Kant, I. 22, 27, 31, 859
Kaos 268, 637
Kaosun eşiği 361
Kararlı öbek 668
Karmaşıklık katastrofu 87, 111, 296, 707
Karmaşık rejim 632
Karşılıklı bilgi 306, 517
Kartezyen koordinat sistemi 748
Katalitik görev uzayı 175, 207, 212, 213, 215, 221, 243
Kataliz 211, 427, 443, 444, 445
Katalize edilmiş reaksiyon 426
Kendiliğinden 9, 11, 12, 14, 39, 48, 60, 244, 351, 356, 392, 399, 415, 449, 458, 520, 543, 552, 596, 624, 698, 852
Kesintili denge 44
K girdileri 279, 352
Kızıl Kraliçe 333, 334, 350, 354, 381
Kimura, M. 30, 41, 42, 60, 64, 69, 106, 147, 164, 219, 554, 872, 873, 881, 891, 899
Klingler, M. 843, 897
Knirps 803, 808
Kombinatoryal epigenetik kod 690
Kompartıman hipotezi 784
Kompartıman sınırları 778, 779
Konum bilgisi 735, 742, 840
Kök hücre 628
Kritik altı 431, 525
Kritik üstü 427, 429, 430, 448, 449, 453, 470, 524
Kruppel 886, 891, 902, 913
Kutular 197, 506
Küresel koordinat 752, 753

Laktoz operonu 33, 596
Langton, C. 58, 305, 306, 865, 877, 889, 892, 902
Laplace operatörü 759, 760, 806, 814, 815
Lawrence, P. 691, 775, 776, 778, 779, 793, 794, 798, 871, 893, 898
Lewis, E. B. 681, 684, 691, 735, 747, 779, 863, 893, 894
Lewontin, R. 40, 41, 42, 43, 70, 878, 881, 885, 894
Limit döngü 651
Lin-12 693

Mackey, M. 253, 255, 260, 268, 849, 880
Maizels, M. 489, 895
Makro evrim 52
Mantarlar 501, 503, 505, 507, 512, 529, 542
Maxwell'in cini 50
Maynard Smith, J. 308, 328, 329, 331, 333, 896, 908
Mayr, E. 25, 28, 29, 30, 896
McCulloch, W. 257, 268, 315, 316, 896
Meinhardt, H. 756, 792, 834, 839, 843, 880, 896, 897
Mendel, G. 24, 26, 28, 29, 70, 388, 899
Metabolizma 464, 466
Metaplaziler 694
Metillenme 560
Mikro hormonlar 730
Miller, S. 10, 189, 221, 329, 332, 333, 393, 872, 887, 896, 897, 900
Mimetik 239
Mitchison, G. 846, 897
Modeller 845
Moleküler saat 219
Monod, J. 13, 32, 33, 51, 188, 258, 553, 556, 562, 600, 700, 869, 886, 898
Morata,G. 691, 775, 776, 778, 779, 793, 794, 798, 879, 893, 898
Morfogenez 551, 847, 851, 858
Morowitz, H. 10, 431, 476, 898
Muller, H. 41, 164, 188, 596, 898
Murray, J. 784, 787, 790, 791, 796, 817, 844, 845, 850, 851, 864, 881, 898, 900
Mutantlar 800

Nash dengesi 331, 338, 377
Nasobemia 680, 681, 684, 685, 691, 692, 798, 890, 908
Nicolis, G. 253, 754, 756, 757, 765, 787, 889, 898
NK ailesi 104, 380
NK Boole ağları 245, 295
NK Boole oyunları 354
NK sahaları 75, 101, 298, 333
N lokus 69
Nodal çizgiler 784
Nöral ağ 317, 318
Nötralistler 29
Nötral teori 34
Nüsslein–Volhard, J. 773, 792, 801, 803, 831

Odell, G. 768, 784, 845, 886, 899, 900
Organik moleküller 464, 477
Orgel, L. 10, 224, 393, 395-397, 408, 410, 481, 492, 870, 876, 886, 887, 894, 900, 905, 915
Oskar 806
Oster, G. 38, 207-209, 213, 217, 768, 784, 845, 863, 886, 895, 899- 901
Otokatalitik kümeler 445, 453, 461
Otokatalitik polimer sistemleri 496
Otokataliz 405, 406
Otokrin 239, 240
Oyunlar 332
Oyun teorisi 330
Öğrenme 319, 529
Örüntü oluşumu 719

P > Pc 289-291, 640, 641, 668
Packard, N. 10, 58, 252, 257, 268, 305, 306, 427-431, 434, 436, 865, 876, 900
Paley, W. 859
Panseleksiyon 40
Pc 288-291, 317, 640, 641, 668
Perelson, A. 10, 60, 75, 77, 81, 82, 88, 176, 179, 207-209, 213, 217, 221, 257, 268, 454, 623, 864, 865, 873, 876, 882, 884, 885, 890, 895, 899, 901, 903, 905, 906
Perkolasyon 157, 331
Pitts, W. 257, 268, 315, 316, 896
PK 270, 274, 276, 639
Polyspondilium 765, 766, 769, 814
Popülasyon akışı 152
Popülasyon genetiği 28, 42
Prigogine, I. 253, 754, 756, 757, 765, 787, 898
Proteinler 65, 235, 399, 400, 402
Protein uzayı 204
Püskürmeler 501, 503, 505, 507, 512, 529, 542

Quine, W. 40, 530, 902

Radiolaria (ışınlılar) 551, 718
Rasmussen, S. 486, 487, 491, 494, 865, 877, 889, 892, 902
Rastgele 30, 68, 77, 78, 84, 91, 92, 97, 98, 100, 107, 130, 133, 134, 137, 162, 165, 167, 185, 187, 224, 225, 229, 230, 234, 235, 245, 246, 268, 270, 277, 278, 283, 287, 288, 357, 418, 424, 430, 476, 496, 500, 514, 520, 522, 529, 554, 568, 593, 610, 632, 636, 643, 649, 670, 691, 731

Rastgele gramerler 520, 529
Rastgele peptidler 424
Rastlantı ve Zorunluluk 553
Raup, D. 115, 366-368, 377, 379, 896, 902, 911
Ray, T. 375, 376, 377
Reaksiyon–difüzyon modelleri 787
Rekombinasyon 140, 163, 165, 167, 169, 173, 709, 775
Rekorlar teorisi 296
Ribozimler 407, 408
Ribozim polimeraz 406
RNA 14-17, 33, 34, 64, 101, 102, 145, 147-150, 152, 163, 175, 178, 221-223, 228, 240-244, 328, 387-389, 391-408, 410, 411, 413, 415-417, 420, 421, 424, 432, 433, 439-446, 448, 451, 457-464, 468-470, 474, 477-494, 499, 502, 507, 515, 517, 520, 541, 548, 555, 557, 558, 560-562, 565, 597, 605, 610, 613, 615-619, 648, 655, 674, 682, 719, 725, 805-807, 853, 854, 864-871, 873-876, 878, 880-883, 885-887, 889, 891-893, 898, 900, 901, 903, 904, 909, 910, 914
Romer, P. 532
Rosenzweig, M. 333, 334, 903
Rossler, O. 405, 903
Rube Goldbergs 34
Rummelhart, D. 257, 268, 317-319, 529, 593, 904
Runt 804, 830

Sanderson, M. 124-126, 136-139, 904
Schubiger, G. 680, 684, 742, 754, 774, 799, 835, 875, 898, 902, 905
Schuster, P. 10, 60, 65, 145-150, 152, 183, 399, 401, 406, 482-488, 491, 494, 526, 875, 877, 878, 905
Seçilim 11, 13, 14, 34, 39, 41, 48, 55, 60-62, 87, 110, 141, 145, 149, 173, 292, 328, 381, 456, 468, 550, 553, 573, 576, 581, 583, 584, 624, 658, 699, 711, 852, 856, 857, 861
Shapiro, R. 46, 47, 393, 906
Sınır koşullar 790
Sinaptik ağırlık 319
Sistem toplulukları 257
Sol–jel dönüşümleri 460
Sosyal planlamacı 533, 537
Spin camları 73, 490, 860
Stanley, S. 24, 43, 45, 291, 555, 563, 907, 908
Steinberg, M. 847, 908, 912

Tamamlayıcılık, ekonomide 181, 395
Tavlama simülasyonu 162
Tavukta diş 662
Tepeye tırmanma 59
Termodinamik 149, 432, 434, 438, 443, 756
Thompson, D. 13, 17, 37, 551, 718, 719, 852, 859, 860, 903, 910
Trainor, L. 38, 735, 768, 784, 845, 846, 881, 910
Transdeterminasyon 681, 682, 685, 686, 690, 773, 774, 797
Translasyon (tercüme) 400, 560
Turing gazı 499
Turing modeli 786, 799, 854
Tutarlılık indeksi 125
Tutsak ikilemi 333

Uyarlanım 9, 53, 62, 64, 106, 109, 112, 118, 145, 151, 160, 161, 170, 171, 244, 295, 296, 303, 313, 314, 526, 704, 705, 710, 715
Uyarlanımsal evrim 55, 171, 326
Uyarlanımsal yürüyüşler 82, 105
Uygulamalı moleküler evrim 223, 240
Uyum başarısı 66-68, 75, 79, 88, 92, 101, 107, 109, 112, 113, 116, 119, 122, 220, 296, 300, 577, 578, 580, 583, 587, 705, 706
Uyumluluk sahaları 62, 160, 172

Van Valen, L. 333, 911
Varyasyon Bolluğu 41
V bölgeleri 178, 197, 210
Von Baer yasaları 113

Waddington, C. H. 116, 600, 658, 723-725, 771, 871, 879, 899, 910, 912
Wald, G. 46, 47, 391, 912
Walker, C. 115, 178, 271, 273, 275-277, 284, 557, 601, 634, 638, 641, 652, 879, 907, 911, 912
Watson, J. 394, 395, 405, 440, 863, 912
Webster, G. 22, 27, 552, 848, 912
Weinberger, E. 10, 60, 75, 77, 81, 88, 96, 98, 99, 101, 108, 176, 179, 182, 184, 221, 878, 890, 912
Weiner, A. 489, 559, 876, 895, 905
Weischaus, E. 803, 913

Weissman, A. 875
Winfree, A. 651, 735, 747, 749, 822, 825, 826, 849, 913, 914
Wittgenstein, L. 733
Wolpert, L. 734, 754, 773, 840, 855, 896, 914
Wright, S. 29, 30, 59, 60, 139, 864, 878, 882, 899, 902, 914

Yapısal kararlılık 255
Yaşamın kökeni 457, 466, 467, 490
Yayılım 113, 170, 706
Yetkinlik 549
Yokoluş olayları 351
yolları 11, 24, 283, 421, 447, 469, 472, 512, 522, 585, 593, 595, 657, 662, 663, 679, 683, 694, 695, 697, 711, 712, 717, 719, 860
Yumurtalar 501-504, 507, 512, 529, 531, 542
Yüksek nokta 753

Zigot 547
Zorlayıcı döngüler 677, 678
Zorlayıcı yapılar 286, 664, 665

Stuart Kauffman, karmaşık biyolojik sistemlerde yaşamın kökenleri ve düzenin korunması konusundaki heyecan verici tartışmanın kalbine giderek, kendi kendine örgütlenme kavramına odaklanıyor. Kendisi, doğada yaygın olarak gözlemlenen düzenin kendiliğinden ortaya çıkışı ve kendi kendine örgütlenmenin Darwinci doğal seçilim sürecinde önemli bir rol oynadığını ilk öne sürenlerden. Bu konuda dünyadaki ilk öncülerden olan Kauffman'ın bu kitabı, uygulamalı moleküler evrimin yeni biyoteknolojisi, doğal olarak oluşan birçok sistemde gözlemlenen düzen ve kaos arasındaki denge, biyolojide istatistiksel mekaniğin önemi ve ilgili diğer önemli konular üzerine temel başvuru kitabı niteliğindedir.

"*Düzenin Kökenleri*, doğanın fiziğini çok daha iyi anlamamıza katkı yapacak yeni bir alana geniş bir kapı açıyor. Biyologların canlılar dünyasında tanık oldukları moleküler kendi kendine düzenleme süreçlerini fiziğin bakış açısından ele alıyor."
–Manfred Eigen, Nobel ödüllü bilim insanı,

"Bu dünyada doğru bilimsel soruları soran insan sayısı çok az ve bilimin geleceğini en derinden etkileyenler de onlar. Kauffman onlardan biri. Mutlaka okunması gereken bir kitap."
–Philip Anderson, Nobel ödüllü bilim insanı

"Stuart Kauffman yıllardır bu Ortodoks olmayan düzen kaynaklarını araştırıyor ve daha kapsamlı ve daha tatmin edici bir evrim teorisi arayışımızda çığır açıcı bir klasik olacak bütünlüklü bir kitapla karşımıza çıkıyor."
–Stephen Jay Gould

"Profesör Kauffman'ın yüksek bir hayal gücüyle hazırlanmış bu kitabı hayli düşündürücü."
–Lewis Wolpert

"Doğal seçilimin her adaptif değişikliği başarabileceğini savunan kolaycı öneri, kendi kurulum ve etkileşim kuralları olan yüksek düzeyde yapılanmış sistemlerin önümüze çıkardığı problemleri gözden kaçırıyor. Stuart Kauffman'ın kitabı *Düzenin Kökenleri* evrim probleminde dikkatlerimizi yeniden, evrimcilerin uzun süredir kaçındıkları temel meseleye, haklı olarak organizma adını verdiğimiz karmaşık örgütlü bir sistemin nasıl evrildiği sorusuna çeviriyor. Evrimcilerin Kauffman'ın görüşlerini ciddiye almalarında yarar var."
–Richard C. Lewontin

ALFA
alfakitap
alfakitap
alfakitap
www.alfakitap.com
9 786254 496745
BİLİM